FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1975 - N* 88

INTERET DES DOSAGES DES IgA ET DE LA TRANSFERRINE SERIQUES DANS LA CIRRHOSE DU FOIE D'ORIGINE ALCOOLIQUE

T H E S E

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 16 décembre 1975

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

BLANC Michel

né le 5 octobre 1947

à BRANGES (Saône-et-Loire)

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1975 - N*

INTERET DES DOSAGES DES IgA ET DE LA TRANSFERRINE SERIQUES DANS LA CIRRHOSE DU FOIE D'ORIGINE ALCOOLIQUE

T H E S E

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 16 décembre 1975

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

BLANC Michel

né le 5 octobre 1947

à BRANGES (Saône-et-Loire)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J.B. BOUHEY : Doyen
M. A. MARIN : Assesseur
M. R. PUTELAT : Assesseur
M. J.P. DIDIER : Assesseur
M. J. GUERRIN : Assesseur

M. J. GUYOT : Professeur honoraire
M. F. BARON : Professeur honoraire
Melle G.PALLOT : " "

Professeurs titulaires

Anatomie et organogénèse : P. BARRY

Biochimie : P. PADIEU
Biophysique : P. GAILLIARD

Carcinologie : F.CABANNE, Doyen Honoraire
Clinique chirurgicale : H.VIARD
Clinique médicale : P. CORTET

Clinique obstétricale et gynécologique : J. JAHIER

Clinique médicale infantile : M. ALISON

Clinique neuropsychiatrique : J. BALLIVET

Hépatologie - gastro entérologie : Cl. KLEPPING

Histologie, : G. RUCART

Maladies infectieuses : F. DESTAING

Médecine légale et toxicologie : A.MARIN

Pathologie chirurgicale : C.FERRY

Pathologie médicale : R.PUTELAT

Physiologie : J. KLEPPING

Sémiologie Médicale : J.B.BOUHEY

Professeurs sans chaire

Anatomie pathologique : R. MICHIELS

Biochimie : J. DEDREUX

Chirurgie générale : P. AUPECLE

Médecine préventive et Santé publique, Hygiène : M.CARON

Parasitologie : Mme Y.ROUGET

Radiologie (Radiodiagnostic) : J.P. MABILLE

Maîtres de Conférences agrégés

Anatomie et Organogénèse : J.M. AUTISSIER

Anesthésiologie : B. CAILLARD

Carcinologie : J. GUERRIN

Chirurgie générale : S. BRIET

G. PIGANIOL

Gynécologie et Obstétrique : J. SALASC

J.P. FELDMAN

Hématologie et Maladies du sang : A. DUZER

Médecine expérimentale, Immunologie : F. MARTIN

Médecine interne : M. GAUDET
P. LOUIS

Néphrologie : G. RIFLE

Neurochirurgie : A. THIERRY
Neurologie : A. DUMAS

Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique et reconstructive : P. GRAMMONT

Parasitologie : P. CAMERLYNCK

Pédiatrie et Génétique médicale : J.L. NIVELON

Pharmacologie : A. ESCOUSSE

Physiologie : J.P. DIDIER

Pneumologie, Phtisiologie : L. JEANNIN

Radiologie, radiodiagnostic : M. WEILLER
D. BINNERT

Radiologie, radiothérapie : J. Cl. HORIOT
Rhumatologie : J. STRAUSS

Agrégés libres

Dermatologie, Vénéréologie : J.L. CHAPUIS

Ophtalmologie : P.G. MOREAU

Urologie : R. GAYET

La Faculté de Médecine de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation .

J U R Y D E L A T H E S E

Président : Monsieur le Professeur Cl. KLEPPING

Membres : Messieurs les Professeurs P. PADIEU

F. MARTIN

M. GAUDET

CE TRAVAIL EST DEDIE :

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Claude KLEPPING

Nous lui devons une bonne part de nos connaissances médicales .

Nous espérons que ce travail sera pour lui un témoignage de la qualité de son enseignement .

Nous le remercions de l'accueil qu'il nous a réservé et conscient du très grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de ce jury, nous l'assurons de notre profonde admiration et de notre respectueuse reconnaissance .

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. PADIEU

Nous garderons toujours le souvenir de son enseignement très personnalisé .

Sa simplicité et sa modestie ont toujours fait notre admiration .

Nous le remercions très sincèrement d'avoir accepté de juger notre travail .

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. MARTIN

Il a été l'âme de cette thèse et nous a prodigué à tout moment ses conseils et ses encouragements .

Il nous a toujours reçu cordialement dans son laboratoire où rayonnent sa sympathie, sa simplicité et sa modestie. Ses qualités humaines sont à la mesure de ses connaissances qu'il sait merveilleusement transmettre par son réalisme et son sens aigu de la simplification.

Nous ne saurions trop le remercier de son aide efficace et lui témoigner notre grande admiration .

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. GAUDET

Nous avons l'honneur de le compter parmi nos juges après avoir bénéficié, tant sur les bancs de la faculté qu'au lit du malade, de son enseignement de qualité . La rigueur de ses raisonnements et la clarté de ses exposés nous ont toujours fortement impressionné .

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance .

A NOS MAITRES DE STAGES HOSPITALIERS DIJONNAIS

Monsieur le Professeur P. CORTET

Monsieur le Professeur G. RIFLE

Monsieur le Professeur F. BARON

Monsieur le Professeur J. JAHIER

Monsieur le Professeur J. GUERIN

Monsieur le Docteur J. P. BEAUFILS

Madame le Docteur M. LEVÊQUE

En remerciement de l'enseignement qu'il nous ont dispensé .

A NOS MAITRES DE L'INTERNAT DE CHALON SUR SAÔNE

Monsieur le Docteur G. BRIAND

Monsieur le Docteur J. NOVARINA

Monsieur le Docteur M. DELATTRE

Notre dette de reconnaissance envers eux est grande, tant pour leur collaboration à ce travail, la confiance qu'ils nous ont accordée, que pour les "ficelles" de notre future profession de médecin généraliste qu'ils ont su nous livrer .

A MESSIEURS LES DOCTEURS J. GRANDPERRET, J.SIMERAY , G. DE GEVIGNEY et J. PAIRARD qui chacun dans leur spécialité, nous ont permis d'enrichir nos connaissances .

A MADAME BIDAULT dont le concours de biologiste a été indispensable à ce travail .

A MES AMIS DE L'INTERNAT DE CHALON SUR SAÔNE

AU PERSONNEL DU CENTRE HOSPITALIER DE CHALON SUR SAÔNE parmi lequel nous avons forgé de solides amitiés .

- CHAPITRE I -

INTRODUCTION

Dans la lutte contre l'alcoolisme et ses méfaits sur la santé de l'individu, le rôle du médecin, qu'il aimerait pouvoir partager davantage, reste primordial. Son efficacité dans ce domaine, dépend en partie d'un dépistage de plus en plus précoce des hépatopathies induites par l'alcool. On peut espérer en effet qu'un dépistage précoce aidera à la suppression de l'intoxication qui pourra entraîner la reversibilité des lésions hépatiques ou à défaut leur stabilisation .

La cirrhose alcoolique dont la pathogénie livre difficilement ses secrets et dont la fréquence affecte toujours une pente croissante, constitue toujours un centre d'intérêt très grand pour les hépatologues. Ces dernières années ils se sont particulièrement attachés à l'étude de son aspect immunologique qui laisse augurer une meilleure compréhension des conditions d'installation et de l'évolutivité de la maladie . C'est de ces études immunopathologiques qu'est issue la possibilité d'un dépistage précoce de la cirrhose éthylique par la détermination du taux des immunoglobulines A dont le pouvoir discriminatif semble pouvoir être accru si on le rapporte à celui de la transferrine .

La détermination du rapport Ig A/T semble constituer un excellent test de dépistage puisqu'elle peut s'effectuer très simplement et en grande série, grâce à la méthode d'immunodiffusion radiale .

Au centre hospitalier de Chalon sur Saône, cette détermination s'effectue couramment chez les éthyliques chroniques

depuis 1974 et c'est le bilan de l'utilisation de ce test depuis plus d'un an, que nous nous proposons de dresser dans ce travail. En particulier nous nous sommes attachés à étudier les bénéfices que l'on peut en tirer dans les conditions locales où les moyens matériels et les effectifs humains sont nécessairement plus limités que dans les centres hospitalo-universitaires .

- C H A P I T R E II -

NOTIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES MOTIVANT LE CHOIX DU RAPPORT Ig A/T COMME TEST DE DEPISTAGE PRECOCE DE LA C I R R H O S E E T H Y L I Q U E

Notre travail se propose donc le dépistage précoce de la cirrhose éthylique par l'étude de deux paramètres et de leur rapport. Ces deux paramètres sont représentés par deux protéines plasmatiques dont les anomalies rentrent dans le cadre de deux syndromes caractéristiques du processus cirrhotique . Il s'agit de l'immunoglobuline A dont l'augmentation témoigne du syndrome mésenchymateux et de la transferrine dont la diminution témoigne du syndrome d'insuffisance hépatocellulaire des cirrhoses hépatiques . Pour introduire ces deux traits particuliers de la cirrhose éthylique, s'il nous est paru bien difficile d'éviter l'étude globale du premier syndrome, l'étude du second, de par la multiplicité de ses aspects, nous entrainerait loin du but proposé et se limitera donc à l'analyse du point interessant .

I - L'AUGMENTATION DU TAUX DES Ig A, TEMOIN DU SYNDROME MESENCHYMATEUX DE LA CIRRHOSE ETHYLIQUE .

Le syndrome mesenchymateux, encore appelé syndrome inflammatoire des cirrhoses éthyliques, constitue une réponse du système réticulo-endothélial et immunologique à une aggression où l'alcool parait avoir un rôle déterminant . Nous étudierons ce syndrome en décrivant d'abord sa traduction histologique et sa symptomatologie essentiellement biologique . Puis, après avoir indiqué quels en sont les moyens d'exploration, nous terminerons en passant en revue les diverses hypothèses pathogéniques auquel il a donné lieu .

A - Traduction histologique du syndrome mésenchymateux .

Le syndrome mésenchymateux des cirrhoses correspond à l'hypertrophie du système réticulo-endothélial et lymphoïde . Dans le foie elle se traduit par la prolifération des cellules de Küpffer dans les capillaires sinusoïdes et par une infiltration par des cellules mononuclées, des espaces portes, des travées hépatocytaires et des septa fibreux . Ces éléments mononuclées sont surtout des lymphocytes et des plasmocytes auxquels peuvent venir s'adjoindre des polynucléaires, des macrophages et des fibroblastes . De plus il faut signaler l'existence, au cours des cirrhoses, d'une prolifération extra - hépatique d'éléments lympho-plasmocytaires, dans la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques et la rate .

Ces plasmocytes sont des cellules secrétrices d'immunoglobulines qui sont à la base de la traduction biologique du syndrome mésenchymateux .

B - Traduction biologique du syndrome mésenchymateux .

Le syndrome mésenchymateux des cirrhoses se traduit biologiquement par une hyper gamma-globulinémie .

Cette anomalie protéique ne possède aucune spécificité hépatique bien qu'elle se rencontre dans un très grand nombre d'hépatopathies. Néanmoins en hépatologie, elle entraîne deux conséquences de spécificité plus grande : l'inversion du rapport albumine / globuline due à la baisse simultanée de la synthèse d'albumine hépatocytaire et le bloc bêta-gamma sur les tracés électrophorétiques résultant de l'augmentation et de la soudure des pics des bêta et des gamma-globulines .

Cette hyper gamma-globulinémie traduit l'augmentation des immunoglobulines qui appartiennent à trois classes principales : les Ig G, les Ig A et les Ig M par ordre de concentration sérique décroissante . L'avènement des méthodes de séparation et de dosage de ces différentes immunoglobulines a incité la recherche d'un profil immunologique des différentes hépatopathies et plus particulièrement des divers types étiologiques de cirrhose hépatique dans un but de diagnostic différentiel . Ces études, dont le mérite d'avoir effectué les premières revient à Mac Kelvey et Fahey (52) , Lee (48) et Feizi (31), s'accordèrent puur reconnaître au cours des cirrhoses hépatiques, une augmentation globale des trois types d'immunoglobulines, augmentation dite polyclonale . Mais cette augmentation ne porte pas uniformément sur les trois immunoglobulines en fonction de l'étiologie . Ainsi dans la cirrhose éthylique on assiste à une augmentation surtout marquée des Ig A . Les études comparatives des profils immunoglobuliniques des différents types étiologiques de cirrhose montrèrent de même que l'augmentation préférentielle des Ig G était le fait des hépatites chroniques actives et des cirrhoses cryptogénétiques, ce qui suggéra l'hypothèse uniciste de ces deux états considérés jusque là comme distincts (31), et que l'augmentation préférentielle des Ig M caractérisait la cirrhose biliaire primitive . Néanmoins il fallut conclure à l'impuissance du profil immunologique pour distinguer les différents types étiologiques de cirrhoses . L'augmentation élective des Ig A fournit une explication du bloc bêta-gamma puisque l'Ig A migre entre les bêta et les gamma-globulines au cours de l'électrophorèse sur papier .

L'augmentation élective des Ig A au cours de la cirrhose éthylique se caractérise également par sa précocité d'apparition au cours de la cirrhogénèse . Ce caractère a été mis en évidence par Albot et Collaborateurs (2) qui, par la pratique de ponction - biopsie hépatique chez des alcooliques chroniques, réalisa une classification des hépatites alcooliques subaigues et proposa une tentative de filiation parmi ces différents stades histologiques jusqu'à la cirrhose . En étudiant leur correspondance biologique il pu démontrer l'augmentation des Ig A dès le stade d'hépatite alcoolique subaigue où n'existe pas encore de sclérose . D'après les résultats de l'électrophorèse, avec Rousselet (71) , il pu même distinguer 5 stades au cours de l'évolution vers la cirrhose :

- Stade 1 : augmentation isolée des Ig A .
- Stade 2 : augmentation des Ig A et des Ig G, parfois accompagnée d'une augmentation modérée des Ig M.
- Stade 3 : augmentation des 3 Ig (Ig A, Ig M et surtout Ig G) avec diminution modérée de l'albumine .
- Stade 4 : augmentation des 3 Ig avec diminution nette de l'albumine et des $alpha_2$ glycoprotéines .
- Stade 5 : augmentation des 3 Ig avec diminution importante de l'albumine et des $alpha_2$ glycoprotéines .

Dans cette classification les hépatites alcooliques subaigues se situent dans les stades 1 et 2, les hépatites cirrhogènes dans les stades 2 et 3, et les cirrhoses décompensées dans les stades 4 et 5 . Ainsi donc l'augmentation du taux des Ig A existe bien

avant que n'apparaissent les lésions de sclérose qui auront les plus grandes chances d'intervenir en cas de poursuite de l'intoxication éthylique .

Nous avons donc vu que les cirrhoses s'accompagnent d'une élévation polyclonale des immunoglobulines mais il faut signaler l'existence de rares cas où elles s'associent à la production d'une immunoglobuline monoclonale . Celle-ci peut-être soit une Ig G ou une Ig A et la cirrhose est alors qualifiée pour des raisons évidentes de pseudo-myélomateuse, soit une Ig M dans les cirrhoses pseudo-waldenströmiennes soit enfin une cryoglobuline du type Ig G ou Ig M dans les cirrhoses cryoglobulinémiques . Ces cirrhoses avec immunoglobuline monoclonale relèvent de toutes les étiologies en particulier éthylique . Elles posent des problèmes pathogéniques particuliers qui ne font qu'ajouter à la difficulté de compréhension du processus cirrhotique .

Enfin les immunoglobulines constituant les supports de l'activité anticorps, il était bien normal qu'on recherche et qu'on dose ces anticorps dans les sérums hyper gammaglobulinémiques des sujets cirrhotiques . Cette recherche aboutit à la mise en évidence de nombreux auto - anticorps et à l'utilisation en clinique de la présence de certains d'entre eux comme caractère distinctif de certains types étiologiques de cirrhoses . C'est ainsi que les anticorps anti-mitochondries sont retrouvés dans 90% des cirrhoses biliaires primitives, que les anticorps anti - muscles lisses s'observent dans 80% des hépatites chroniques actives ... En matière

de cirrhose alcoolique, cette étude a montré également l'existence de nombreux auto-anticorps, spécifiques d'organe ou non, sans qu'il soit possible d'en tirer d'autres conclusions qu'elle présente une réactivité immunologique particulière au même titre que les autres cirrhoses (Nakache, Salmon, Caroli et Coll . : 58) .

C - Moyens d'exploration du syndrome mésenchymateux .

Le syndrome mésenchymateux caractérisé par une hyperglobulinémie à laquelle concourt essentiellement l'élévation des immunoglobulines, peut-être exploré par des méthodes médiocres et infidèles qui étudient globalement les protéines ou les globulines sériques . On peut également le dépister par des méthodes d'une extrême sensibilité .

Le premier groupe d'explorations sur lequel nous ne nous étendrons pas en raison de leur manque flagrant de spécificité et de sensibilité, comprend :

- La vitesse de sédimentation accélérée .
- Le dosage des protides totaux et des globulines dont le taux ne s'élève que lors des stades très évolués de la cirrhose .
- Les tests de floculation appelés bien à tort " tests hépatiques " . Leur positivité traduit une labilité plasmatique provoquée par la rupture de l'équilibre entre les protéines stabilisantes et précipitantes du sérum . Cette labilité s'extériorise par une tendance plus grande à la précipitation révèlée par l'adjonction de certaines substances :

° Céphaline cholestérol pour le test de Hanger .

° Chlorure mercurique pour le test de Gros .

° Thymol pour le test de Mac Lagan .

° Sulfate de zinc pour le test au kunkel - zinc et phénol pour le test au kunkel - phénol .

° Test au cétavlon .....

Il est à remarquer que ces tests, mis au point de façon tout à fait empirique, ont une signification qui n'a été précisée que depuis l'introduction de méthodes de fractionnement et de dosage protéique plus fines . Ils tendent généralement à précipiter les gamma-globulines .

L'utilisation des tests de floculation, que l'on tend à sélectionner, demeure fréquente, mais est délaissée, dès que l'on peut se permettre de disposer de méthodes plus sélectives .

La fiche réticulo-endothéliale de Sandor permettant une séparation des différentes euglobulines par précipitations successives en fonction du p H, n'a constitué qu'une étape avant la réalisation courante de l'électrophorèse .

L'électrophorèse est un procédé de fractionnement des protéines décrit par Tiselius dès 1937, utilisant leur propriété de migration, variable en fonction de leur charge, dans un champ électrique . Ce n'est qu'après la réalisation de supports inertes que cette technique devint de pratique courante en clinique . Les supports utilisés sont de plusieurs types :

- papier, acétate de cellulose, cellogel qui permettent de

distinguer 5 fractions de mobilité croissante qui sont l'albumine puis les alpha$_1$, alpha$_2$, bêta et gamma-globulines.

- gel d'amidon et gel de polyacrylamide qui permettent, par leurs pores, d'introduire un 2ème critère de sélection, celui de la taille des molécules protéiques . On parvient ainsi à séparer une douzaine de fractions protéiques parmi lesquelles la transferrine et les 3 classes principales d'immunoglobulines.

Cette méthode d'électrophorèse en gel de polyacrylamide fut celle qu'utilisèrent Aron et Coll. (5,6) et Guibert (37) dans sa thèse inspirée par l'école lyonnaise pour la détermination du rapport Ig A /Transferrine chez des cirrhotiques .

On peut tirer parti quantitativement de cette technique par coloration puis par analyse spectrophotomètrique qui fournit un tracé électrophorètique dont l'intégration donne les pourcentages des différentes protéines .

L'immunoélectrophorèse, décrite en 1953 par Grabar et Williams permet une résolution encore plus poussée que l'électrophorèse, en isolant dans le sérum une vingtaine de protéines différentes . Elle utilise dans un 1er temps le principe de l'électrophorèse en milieu gélifié puis elle fait intervenir dans un 2ème temps, un antisérum polyvalent qui précipite les protéines homologues . Cette technique hautement sélective est toutefois, d'une part de réalisation délicate, longue et onéreuse, et d'autre part ne peut donner que des appréciations semi-quantitatives des diverses fractions protéiques .C'est pourquoi son utilisation en hépatologie, se limite à la recherche et à l'étude clinique de quelques cas particuliers notamment des cirrhoses dysglobulinémiques monoclonales .

Nous réservons pour la bonne bouche l'immunodiffusion radiale car d'une part elle est de description la plus récente, en 1964 par Mancini (54) , et d'autre part car elle représente la technique utilisée dans ce travail . Elle consiste à déposer un antigène dans un puit pratiqué dans une plaque de gélose contenant une concentration uniforme en anticorps homologue, antigène qui produit un anneau de précipitation du complexe antigène - anticorps dont le diamètre sera fonction de la quantité d'antigène déposée . On obtient ainsi un dosage précis d'un grand nombre de protéines y compris des différentes immunoglobulines . Cet avantage de quantification se double de celui d'une extrême simplicité qui rend cette technique utilisable dans les dépistages en grande série . (32, 44, 45) .

D - Signification pathogènique du syndrome mésenchymateux .

L'agression du foie par l'alcool produit une activation mésenchymateuse dont les éléments plaident en faveur de l'intervention de phénomènes immunologiques . Parmi ces éléments, citons seulement :

- La présence d'une infiltration lymphoplasmocytaire du parenchyme hépatique avec des cellules productrices d'anticorps .
- L'existence constante d'une hypergammaglobulinémie généralement polyclonale mais parfois monoclonale .
- La réponse accrue de la production d'anticorps à une stimulation antigénique quelconque contrastant avec une sensibilité particulière à certaines infections .

- La présence ralativement fréquente d'auto-anticorps circulants aussi bien dans la cirrhose alcoolique que dans les autres types étiologiques où ils sont néanmoins mis en évidence de façon plus constante, à des titres plus élevés et où certains d'entre eux possèdent une relative spécificité .
- La présence d'un taux fréquemment élevé de facteur rhumatoïde au cours de la cirrhose éthylique (58) .
- Un taux de complément abaissé, notamment la fraction bêta 1 c .

Malgré l'incertitude régnant au sujet de la signification de ces réponses immunologiques, issue d'études parfois contradictoires et traduites par des hypothèses pathogéniques variées, il est difficile de nier une liaison entre l'évolutivité de la cirrhose et la perturbation des systèmes immunitaires, même au cours de la cirrhose éthylique . Il est même permis de penser que cette réactivité immunitaire soit la cause de l'évolution cirrhogène par le biais d'une prédisposition génétique : ainsi pourrait s'expliquer la relative rareté de l'apparition d'une cirrhose parmi les alcooliques .

C'est en essayant d'élucider les mécanismes de l'hypergammaglobulinémie que l'on peut appréhender les modes d'intervention immunopathologiques possibles dans l'évolutivité de la maladie . D'abord il semble que cette hypergammaglobulinémie résulte non d'une diminution du catabolisme des gamma-globulines mais d'une synthèse accrue (26).Au cours des hépatopathies chroniques le foie acquiert la capacité de produire des immunoglobulines, comme tend à le démontrer l'identification par immunofluorescence au niveau hépatique ,de nombreuses

cellules mésenchymateuses contenant des immunoglobulines (64) . Toutefois il est probable que cet accroissement de synthèse ait également une origine extra - hépatique , au niveau des organes lymphoïdes . Il est interessant de souligner que si, à l'état normal, la synthèse d'Ig A par les éléments lympho-plasmocytaires de la muqueuse intestinale , est prédominante, celle-ci est diminuée au cours de la cirrhose alcoolique (Hartmann cité dans Rautureau : 66). L'élévation des Ig A des alcooliques trouve donc essentiellement son origine au niveau hépatique,en liaison étroite avec la cytolyse .

L'accroissement de la synthèse des immunoglobulines peut, théoriquement résulter de deux mécanismes :

1) - Elle peut d'abord résulter d'une hyperréactivité du système immunitaire en réponse à une stimulation antigénique normale . Cette éventualité permettrait de comprendre que le cirrhotique produise une quantité d'anticorps supérieure à celle d'un sujet normal, pour une même stimulation antigénique et que des taux anormalement élevés d'allohemagglutinines naturelles anti - B ait été relevé avec une grande fréquence avant toute transfusion (58) . Elle pourrait également s'accorder avec l'existence de cirrhoses dysglobulinémiques monoclonales .

Les mécanismes responsables de cette hyperréactivité immunitaire ne sont pas encore élucidés . Des diverses hypothèses soulevées (effet des produits de dégradation des hépatocytes, perte des propriétés immunosuppressives normales du foie lésé, déficience de la fonction des lymphocytes T collaborant normalement à la fonction des lymphocytes B) aucune n'a été contrôlée (79).

2) - Il peut s'agir d'autre part d'une stimulation antigénique excessive d'un système immunitaire normal .

Il semble que cette dernière théorie doit-être retenue mais une question se pose alors : de quelle manière cette stimulation antigénique excessive se produit-elle ?.

Pour tenter d'y répondre plusieurs théories s'affrontent :

- Celle du filtre hépatique rendu inefficace ou "shunté". (26, 79) . En effet les cellules de KÜpffer possèdent la faculté de séquestrer puis de détruire les antigènes véhiculés par le sang portal . Au cours de la cirrhose elles ne peuvent plus remplir ce rôle en raison de l'altération de leur fonctionnement et de la dérivation d'une partie du sang portal hors du foie par l'intermédiaire des anastomoses porto-caves provoquées par l'hypertension portale . Ainsi les antigènes en provenance du tractus gastro-intestinal ne seraient plus inactivés et provoqueraient une stimulation accrue du système immunitaire
- celle d'une riposte auto-immunitaire vis à vis d'antigènes hépatiques libérés par la nécrose hépatocytaire induite par l'alcool . Ces antigènes hépatiques sont en fait de réalité discutable .

• Pour Mac Kay (51) ces antigènes hépatiques entraineraient la production d'auto-anticorps dirigés contre le propre foie du malade, provoquant ainsi l'entretien du processus cirrhotique . Ce dérèglement immunitaire pourrait même aboutir , parfois, par extension, à la production d'anticorps dirigés contre d'autres tissus que le foie .

° Pour Popper (64, 65) ces auto - anticorps de spécificité très diverse, ne sont pas directement responsables de la persistance ou de l'aggravation de la nécrose hépatocytaire. Ce serait les complexes antigène - anticorps, formés par ces auto - anticorps en s'unissant à divers antigènes d'origine hépatique ou extra - hépatique , qui auraient une action cytotoxique . Ces complexes, en se fixant au niveau du foie, perpétueraient donc la cytolyse .

Ces hypothèses qui toutes deux postulent la responsabilité directe ou indirecte d'auto - anticorps sériques dans la pérennisation de la maladie, sont contestées . En effet, pour certains (Debray : 25), ces auto - anticorps fabriqués sous l'influence des antigènes hépatiques libérés par la nécrose hépatocytaire, n'auraient aucun rôle pathogène par eux-même et l'auto-immunité ne pourrait être avancée pour expliquer l'évolutivité de la maladie .

En résumé, il apparait que le syndrome mesenchymateux soit d'une importance fondamentale pour la compréhension des cirrhoses , sans que l'on puisse préciser avec netteté le mécanisme d'intervention des perturbations immunologiques .

II - L'HYPOTRANSFERRINEMIE, TEMOIN DU SYNDROME D'INSUFFISANCE HEPATO - CELLULAIRE .

La transferrine, encore appelée sidérophiline, est une bêta 1 globuline qui représente la seule forme de transport du fer dans le sang circulant .

La molécule de transferrine peut capter au maximum 2 atomes de fer trivalent mais, à l'état physiologique , cette protéine n'est saturée qu'au tiers de sa capacité maximale de transport .

La transferrine est synthétisée principalement au niveau du foie et accessoirement au niveau du rein . Ce n'est que depuis quelques années que l'on a insisté sur la diminution de la transferrinémie au cours des affections hépatiques et notamment au cours des cirrhoses où elle s'associe à une augmentation de son coefficient de saturation (sambin : 73) . Elle entre ainsi, au même titre que les paramètres classiques , dans le cadre du syndrome d'insuffisance hépato-cellulaire des cirrhoses . Aron et Collaborateurs (7 , 8) ont mis l'accent sur une caractéristique intéressante qui est sa diminution précoce et progressive au cours de l'évolution cirrhogène , comme tend à le démontrer une moyenne de la transferrinémie dans une population témoin significativement supérieure à celle d'un groupe d'éthyliques, elle même supérieure à celle d'un groupe de cirrhotiques .

Le dosage de la transferrine a d'abord été effectué par des méthodes indirectes qui permettent d'apprécier la capacité totale de fixation de la transferrine ou T.I.B.C. (total- iron - binding - capacity) . On utilise couramment pour cela des méthodes chimiques consistant à ajouter au sérum , une quantité de fer très largement supérieure à la T.I.B.C.; on peut alors soit doser l'excès de fer non fixé , soit se débarrasser de cet excès de fer et doser le fer total du sérum qui correspond à la T.I.B.C. de

laquelle on tire facilement la transferrinémie . En rappelant la possibilité de son dosage basée sur le même principe , en utilisant des radio - isotopes du fer, il faut surtout insister sur le fait qu'il peut s'effectuer depuis recemment, grâce à des méthodes directes immunochimiques reposant sur les propriétés antigéniques de cette protéine . Ainsi la technique d'immunodiffusion radiale de Mancini est utilisable pour la quantification de la transferrine comme de celle des Ig A. On observe des écarts entre les résultats des 2 méthodes , chimique et immunochimique, qui n'ont pas reçu d'explication certaine :(Nyssen : 59) .

III - L'AUGMENTATION DU RAPPORT Ig A/TRANSFERRINE, TEMOIN D'UNE CIRRHOSE ETHYLIQUE PRECOCE .

Entrainée par la vague d'intérêt suscitée par l'immunopathologie, l'école tourangelle de Aron et Collaborateurs (5, 6, 7, 8, 9, 32, 44, 47) a orienté ses travaux sur l'étude du profil protéique et plus spécialement immunologique des cirrhoses éthyliques . En utilisant des méthodes d'investigation de plus en plus sélective et sensible, deux paramètres ont retenu leur attention dans l'optique d'un dépistage biologique précoce de la cirrhose éthylique :

1) - L'augmentation précoce, progressive et assez spécifique de l'étiologie alcoolique, des Ig A . Cette augmentation ne serait pas cependant le stigmate le plus précoce de la cirrhose éthylique puisque ces mêmes Auteurs ont montré qu'elle était précédée par l'augmentation de l'haptoglobine qui diminue ensuite au fur et à mesure de l'évolution (47).

2) - La diminution, elle aussi précoce et progressive, mais non spécifique de l'origine alcoolique, de la transferrine .

Le taux de ces 2 protéines explorant 2 aspects différents de la maladie et variant de façon inverse, ils ont proposé la détermination de leur rapport comme test de dépistage précoce de cirrhose éthylique . L'intérêt de ce rapport fut abondamment documenté par son étude chez des cirrhotiques et d'importants échantillons d'alcooliques chroniques corrélativement avec les lésions histologiques hépatiques . Ils purent ainsi établir une correspondance entre la valeur de ce rapport et le degré de fibrose hépatique et déceler parmi leur population d'alcooliques, une proportion impressionnante de cirrhoses latentes et de pré - cirrhoses, stade évolutif qui pourrait être encore reversible . Ils s'attachèrent également à démontrer, en plus de son haut pouvoir discriminatif, sa spécificité . Quant à la méthode qu'ils préconisent pour la détermination des 2 termes du rapport, c'est celle de l'immunodiffusion radiale dont la simplicité de réalisation la rende apte à son exécution en série . Depuis de nombreuses analyses critiques de la valeur de ce rapport ont été entreprises et se sont révélées confirmatives . L ' objectif de ce travail n'est pas d'en ajouter une de plus, ce qui d'ailleurs s'avèrerait impossible, mais simplement d'établir un bilan de son application aux malades du Centre Hospitalier de CHALON sur Saône .

- C H A P I T R E III -

M A T E R I E L E T M E T H O D E S

I - METHODE DE MESURE

Dans notre travail, la technique de dosage des 2 protéines sériques retenue, fut l'immunodiffusion radiale simple selon Mancini .

A) - Principe .

Cette technique , consiste à obtenir la formation d'un immunocomplexe insoluble . Pour ce faire la protéine - antigène diffuse radiairement à travers une plaque de gélose contenant une concentration uniforme d'anticorps homologue . Au début de la diffusion de l'antigène, l'immuno - complexe est solubilisé par l'excès d'antigène, mais après un temps suffisant on atteint avec la zone d'équivalence, le point final de diffusion . La surface de l'anneau de précipitation au point final de diffusion est alors directement proportionnelle à la concentration de l'antigène selon l'équation de Mancini (54), établie empiriquement mais retrouvée mathématiquement :

$$D^2 = k \; C_{Ag} + a$$

où D exprime le diamètre de l'anneau de précipitation et C_{Ag} la concentration en antigène .

Il est donc possible de tracer une droite en portant en abscisse la concentration en antigène et en ordonnée, le carré du diamètre de l'anneau de précipitation . Il devient également possible d'établir une droite d'étalonnage en utilisant au moins 3 concentrations différentes d'une solution standard de concentration antigénique connue . A partir de cette droite d'étalonnage et après mesure du diamètre de l'anneau de précipitation, on peut déduire par simple lecture, la concentration en antigène des sérums à analyser .

B) - Matériel utilisé.

Au Laboratoire de biologie du Centre hospitalier de Chalon sur Saône furent utilisées des plaques d'immunodiffusion Partigen produites par l'Institut Behring : Tri-Partigen pour le dosage de l'Ig A et M.Partigen pour le dosage de la transferrine. Ces plaques circulaires comportent 12 puits numérotés et sont contenues dans des boîtes en matière plastique . Les solutions - standard d'Ig A et de transferrine provenaient également des Laboratoires Behring, ainsi que le reste du matériel utilisé :

- microseringue dénommée " partigen dispenser " pour déposer une quantité précise de sérum dans chaque puit .
- Réglette adaptée pour mesurer le diamètre des anneaux de précipitation et en donnant simultanément le carré.

C) - Protocole opératoire.

Pour ce qui concerne le protocole des dosages, on établit au temps initial une droite d'étalonnage qui permettra la détermination ultérieure de la concentration en protéine du sérum à analyser .

Les 3 premiers puits servent à la réalisation de la droite d'étalonnage . Pour ce faire on dépose dans chacun d'eux, grâce au " partigen dispenser ", 5 µl d'un sérum - standard monovalent à 3 concentrations différentes . Pour le dosage des Ig A on utilise 3 sérums standard prêts à l'emploi qui ont pour concentrations respectives : 58 , 175 et 340 mg / 100 ml. Pour le dosage de la transferrine on utilise un seul sérum - standard titré à 340 mg / 100 ml de transferrine, dont on prépare 2 dilutions au 1/10 $\overset{ème}{=}$ et au 1/20 $\overset{ème}{=}$.

Les 9 autres puits servent au dosage des différents sérums à analyser . On dépose de la même façon dans chaque puit, 5 µl de sérum, non dilué pour le dosage des Ig A ou dilué au 1/10 ème pour le dosage de la transferrine .

On laisse ensuite diffuser pendant 48 heures à la température ambiante .

Après ce délai les anneaux de précipitation sont parfaitement visibles et n'exigent pas d'être révèlés . On procède alors à la mesure de leur diamètre grâce à une réglette spéciale, la plaque reposant sur un fond noir . Cette réglette permet la lecture du diamètre des anneaux de précipitation au 1/10 ème de mm et donne simultanément son carré .

C'est cette dernière valeur pour les 3 solutions - standard qui, portée en ordonnée d'un système de 2 axes rectangulaires tracés sur du papier millimètré, permet la construction de la droite d'étalonnage, la concentration en protéine figurant en abscisse .

D) - Tarification .

La détermination du rapport Ig A/ Transferrine à l'aide de cette technique, se heurte pour sa pratique courante, essentiellement à un coût élevé puisque ce double dosage est coté B 120 (ce qui correspond à une tarification de 24 F dans les hopitaux pour les malades hospitalisés et de 114 F dans un laboratoire privé) .

II - CHOIX DES SUJETS .

Les dosages d'Ig A et de transferrine furent effectués au centre hospitalier de Chalon sur Saône depuis Novembre 1973 . En Mars 1975 environ 300 dosages couplés de ces 2 protéines , avaient été effectués et parmi eux nous eûmes à sélectionner le matériel de notre travail .

A) - 22 Sujets - témoin des 2 sexes ont été choisis parmi le personnel médical et paramédical du Centre Hospitalier . Cet échantillon ne peut-être considéré comme représentatif de la population saine puisque d'effectif forcément limité et formé de sujets d'âge relativement jeune , mais offre la garantie d'être composé que d'individus réputés sains et sans antécédents pathologiques notables . En particulier, ces sujets n'ont jamais présenté d'hépatopathie, ni d'intoxication éthylique.

B) - Mis à part ces dosages effectués chez des sujets sains pour les besoins de notre travail, les autres furent demandés chez des malades en 3 circonstances :

- chez des éthyliques dans le but de dépister une cirrhose latente dans la grande majorité des cas .
- chez des éthyliques, cirrhotiques avérés, en vue d'en tirer un argument pronostique .
- chez des malades, éthyliques ou non , présentant une affection hépato-biliaire mal définie, avec l'espoir d'obtenir un élément d'orientation diagnostique .

De ce lot disparate nous avons éliminé :

- Les sujets non hospitalisés en service de médecine générale car, dans ce cas, l'insuffisance des informations cliniques et biologiques rendait leur classification trop aventureuse.

- Les sujets présentant une hépatopathie d'origine non éthylique certaine ou très douteuse . Le nombre trop restreint de ces malades bien que représentant tous les types d'hépatopathies, n'aurait d'ailleurs pas permis une étude valable du rapport Ig A / Transferrine dans la totalité de la pathologie hépatique.

C'est ainsi que nous avons retenu pour notre travail, 203 sujets éthyliques, des 2 sexes et de tous âges, que nous avons classé en 4 groupes principaux d'effectif très différent :

- Groupe I composé de 160 éthyliques ne présentant aucun signe clinique ou biologique de cirrhose . Il n'existait chez eux aucun signe clinique d'insuffisance hépato - cellulaire ou d'hypertension portale et les résultats de l'exploration fonctionnelle hépatique classique demeuraient compris dans les limites de la normale . Certains d'entre eux présentaient bien une hépatomégalie mais ses caractères ne pouvaient faire admettre à eux seuls, une origine scléreuse . Il faut insister sur l'hétérogénéité de ce groupe quant au type d'intoxication éthylique : en effet il a été impossible de les dissocier sur des critères de durée de l'intoxication, de quantité ou de forme d'alcool ingéré .

- Groupe II formé de 22 éthyliques présentant une cirrhose patente compensée dont le diagnostic pouvait être porté facilement en se privant de l'étude du rapport Ig A /Transferrine .

- Groupe III comprenant 14 éthyliques présentant une 1ère décompensation de leur cirrhose, exclusivement sur le mode ictérique et / ou oedémato - ascitique .

- Groupe IV composé de 7 éthyliques cirrhotiques ayant présenté 2 décompensations ou plus, quelque soit son mode (ictère, ascite, coma hépatique, hémorragie digestive authentifiée par rupture de varices oesophagiennes) .

Nous aurions aimé pouvoir disposer des résultats d'une ponction-biopsie hépatique pour les sujets du Groupe I . Celle-ci permet seule d'affirmer la cirrhose, surtout à un stade précoce, et aurait permis un travail qui aurait beaucoup gagné en valeur scientifique . Mais faute de moyens et de temps pour les opérateurs, elle ne fut que très rarement réalisée . C'est d'ailleurs pourquoi l'étude du rapport Ig A/ Transferrine revêt dans ces conditions une importance encore plus grande et se pratique couramment depuis déjà plus de 1 an ½ .

III - ETUDE STATISTIQUE (74)

Les résultats des dosages d'Ig A et de transferrine, effectués chez 203 éthyliques et 22 sujets témoins, ont été soumis à une analyse statistique . Celle-ci portera toujours sur les 3 paramètres (Ig A , transferrine et rapport Ig A / Transferrine) et son objectif sera double :

- en premier lieu, apprécier la valeur diagnostique de chacun de ces 3 paramètres, en tentant de répondre à 2 questions :
  - Lequel d'entre eux permet-il la meilleure sélection des sujets cirrhotiques ?

. A partir de quelle valeur de chacun d'eux peut-on considérer qu'un sujet éthylique devient hautement suspect de cirrhose ?

- puis apprécier la valeur pronostique de chacun des 3 paramètres.

Cette analyse statistique des résultats effectuée grâce à une calculatrice HELWETT PACKARD, a comporté 3 Temps :

A) - Détermination des moyennes et écarts - type .

Elle a été effectuée pour les 5 groupes cliniques décrits plus haut (groupe - témoin, groupes d'éthyliques I, II, III, et IV) ainsi que pour 2 groupes moins différenciés rassemblant l'un tous les cirrhotiques avérés, compensés ou décompensés (c'est-à-dire les éthyliques des groupes II, III, et IV) , l'autre tous les cirrhotiques décompensés quelque soit le nombre de décompensations (c'est-à-dire les éthyliques des groupes III et IV) .

B) - Etude de la signification des moyennes ;

Celle-ci permettra d'apprécier s'il existe une progression statistiquement significative des 3 paramètres parmi les différents groupes de sujets classés par degrés croissants d'évolution du processus cirrhotique . Pour ce faire, nous comparerons la moyenne observée dans chaque groupe d'éthyliques à celle du groupe - témoin d'une part, puis, dans la mesure où la différence sera significative, à celle du groupe d'éthyliques présentant une cirrhose à un stade évolutif moins avancé d'autre part .

Ces comparaisons de moyennes seront effectuées grâce au test de Student qui nous permettra de fixer chaque degré de signification .

Ainsi pourrons-nous juger de la valeur diagnostique et pronostique relative de nos 3 paramètres .

C) - Recherche du pouvoir discriminant maximum.

Il s'agit de rechercher quelle valeur de chacun des paramètres assure la meilleure séparation des éthyliques sans cirrhose patente (sujets du groupe I) et des cirrhotiques avérés (sujets des groupes II, III, et IV) . Dans ce but nous serons amené à dresser, pour chaque paramètre, plusieurs tableaux de contingence 2 x 2 répartissant les sujets des 2 groupes en 2 classes selon que la valeur du paramètre est inférieure, ou supérieure ou égale à une valeur donnée . On déterminera ensuite le χ^2 pour chaque tableau, χ^2 qui est proportionnel au pouvoir discriminant de la valeur du paramètre choisie pour l'établissement du tableau . Enfin , on tracera la courbe exprimant la variation du χ^2 en fonction de la valeur du paramètre . Les sommets de cette courbe correspondront aux valeurs du paramètre pouvant assurer la meilleure discrimination .

Ces valeurs pourront éventuellement nous permettre d'appréhender à partir de quel moment la suspicion de cirrhose devient importante .

- CHAPITRE IV -

RESULTATS

Ces résultats seront exposés sous forme de tableaux . Ils recevront une interprétation dans le chapitre suivant .

I - RESULTATS DES DOSAGES D'Ig A , de TRANSFERRINE ET DU RAPPORT Ig A / TRANSFERRINE CHEZ LES SUJETS DES DIFFERENTS GROUPES .

Il figure, sur les tableaux I à V , un pour chaque groupe. Les sujets, hormis ceux du groupe témoin sont identifiés par 2 nombres : le Ier permettant de reconnaître le sexe (1 pour les hommes et 2 pour les femmes) et le 2ème permettant le repérage du sujet dans les 2 listes rassemblant tous les malades du même sexe chez lesquels la détermination du rapport Ig A / T . fut effectuée .

Tableau I : valeurs des taux d'Ig A, de transferrine et du rapport Ig A /Transferrine chez les sujets du groupe - témoin .

Numéro d'identification	IgA mg / 100 ml	T mg / 100 ml	Ig A /T
1	216	305	0,71
2	190	280	0,68
3	156	305	0,51
4	290	290	1,00
5	266	310	0,86
6	202	270	0,75
7	184	210	0,88
8	240	275	0,87
9	160	285	0,56
10	265	295	0,90
11	186	195	0,95
12	208	210	0,99
13	264	335	0,79
14	190	225	0,84
15	196	310	0,63
16	202	250	0,81
17	202	345	0,59
18	144	255	0,56
19	165	270	0,61
20	140	210	0,67
21	182	260	0,70
22	268	280	0,96

Tableau II : valeurs des taux d'Ig A, de transferrine et du rapport Ig A /Transferrine chez les sujets du groupe I (Ethyliques sans cirrhose patente) .

N° d'identification	Ig A mg/100ml	T mg/100ml	Ig A/T
1-5	435	250	1,74
1-6	300	100	3,00
1-8	330	185	1,78
1-9	392	70	5,60
1-11	303	250	1,21
1-13	258	190	1,36
1-14	300	225	1,33
1-15	472	205	2,30
1-16	122	240	0,51
1-17	270	255	1,06
1-18	200	170	1,18
1-20	450	285	1,58
1-21	322	225	1,43
1-22	208	220	0,95
1-24	186	270	0,69
1-25	264	270	0,98
1-26	175	195	0,90
1-27	274	280	0,98
1-28	188	230	0,82
1-29	182	210	0,87
1-31	324	220	1,47
1-33	378	280	1,35
1-34	410	220	1,86
1-36	196	210	0,93
1-37	365	280	1,30
1-38	418	280	1,49
1-39	294	255	1,15
1-40	212	165	1,28
1-41	132	225	0,59
1-43	240	135	1,78
1-44	348	220	1,58
1-46	212	245	0,87
1-47	482	245	1,97
1-48	338	185	1,83
1-49	234	200	1,17
1-50	412	240	1,72
1-51	208	200	1,04
1-53	298	255	1,17
1-55	404	145	2,79
1-56	221	225	0,98
1-57	119	220	0,54
1-58	170	205	0,83
1-59	365	265	1,38
1-60	340	205	1,66
1-62	360	295	1,22
1-63	360	215	1,67
1-65	272	175	1,55
1-66	214	130	1,65
1-67	256	255	1,00
1-68	249	175	1,42
1-69	402	220	1,83
1-70	177	190	0,93
1-72	288	260	1,11
1-74	268	130	2,06
1-75	340	280	1,21
1-76	380	275	1,38
1-77	272	210	1,30
1-78	490	260	1,88
1-79	204	230	0,89
1-81	320	235	1,36
1-82	308	290	1,06
1-84	384	220	1,75
1-85	240	280	0,86
1-88	374	240	1,56
1-89	94	180	0,52
1-90	350	220	1,59
1-91	348	200	1,74
1-92	346	200	1,73
1-93	252	250	1,01
1-98	170	235	0,72
1-99	430	340	1,26
1-101	183	235	0,78
1-102	158	210	0,75
1-103	164	180	0,91
1-104	302	275	1,10
1-106	180	250	0,72
1-108	305	255	1,20
1-112	312	220	1,42
1-113	274	155	1,77
1-114	326	325	1,00
1-115	420	260	1,62
1-118	218	255	0,85
1-119	292	175	1,67
1-120	226	190	1,19
1-121	772	270	2,86
1-122	208	190	1,09
1-123	620	180	3,44
1-124	308	250	1,23
1-127	540	235	2,30
1-128	308	245	1,26
1-129	212	175	1,21
1-130	268	200	1,29
1-131	194	170	1,14
1-132	256	230	1,11
1-133	218	195	1,12
1-134	276	190	1,45
1-135	258	300	0,86
1-136	515	280	1,84
1-137	330	230	1,43
1-138	374	205	1,82
1-140	428	265	1,62
1-141	346	275	1,26

.../.../...

N° d'identification	Ig A mg/100ml	T mg/100ml	Ig A/T
1-145	292	230	1,27
1-147	515	260	1,98
1-148	282	250	1,13
1-149	72	220	0,33
1-150	348	250	1,39
1-151	505	220	2,30
1-152	290	100	2,90
1-153	110	220	0,50
1-154	374	240	1,56
1-156	290	290	1,00
1-158	100	280	0,36
1-159	268	270	0,99
1-161	386	165	2,34
1-162	220	225	0,98
1-167	106	290	0,37
1-170	280	190	1,47
1-171	355	260	1,37
1-172	585	230	2,54
1-173	348	195	1,78
1-174	395	190	2,08
1-176	282	270	1,04
1-177	208	175	1,19
1-179	158	220	0,72
1-181	312	155	2,01
1-183	170	195	0,87
1-185	410	240	1,71
1-186	314	170	1,85
1-187	320	170	1,88
1-189	218	190	1,15

N° d'identification	Ig A mg/100ml	T/ mg/100ml	Ig A/T
1-193	146	285	0,51
1-194	325	245	1,33
1-196	274	250	1,10
1-197	420	270	1,56
1-198	394	225	1,75
1-200	268	190	1,41
1-201	256	290	0,88
1-202	202	155	1,30
1-204	236	300	0,79
1-205	292	270	1,08
1-206	264	275	0,96
2-2	252	205	1,23
2-3	500	165	3,03
2-4	222	175	1,27
2-5	164	230	0,71
2-6	290	305	0,95
2-7	494	205	2,41
2-9	220	295	0,75
2-10	264	275	0,96
2-11	212	190	1,12
2-14	304	210	1,45
2-15	318	215	1,48
2-18	342	210	1,63
2-20	218	135	1,61
2-21	316	260	1,22
2-23	202	135	1,50
2-25	315	220	1,43
2-26	282	210	1,34
2-29	96	170	0,56

Tableau III : Valeurs des taux d'Ig A, detransferrine et du rapport Ig A/Transferrine chez les sujets du groupe II (cirrhotiques compensés).

Numéro d'identification	Ig A mg /100 ml	T mg / 100 ml	Ig A /T
1 - 1	440	200	2,20
1 - 4	570	205	2,78
1 - 7	685	175	3,91
1 - 10	405	140	2,89
1 - 19	480	130	3,69
1 - 42	536	170	3,15
1 - 45	520	170	3,06
1 - 52	485	180	2,69
1 - 61	416	185	2,25
1 - 80	770	265	2,91
1 - 95	365	115	3,17
1 - 105	482	155	3,11
1 - 110	370	175	2,11
1 - 125	780	160	4,88
1 - 146	1030	205	5,02
1 - 165	500	135	3,70
1 - 168	690	130	5,31
1 - 169	410	170	2,41
1 - 180	460	150	3,07
1 - 195	550	320	1,72
2 - 13	426	165	2,58
2 - 17	312	170	1,84

Tableau IV : Valeurs des taux d'Ig A , de transferrine et du rapport Ig A /Transferrine chez les sujets du groupe III (cirrhotiques n'ayant subi qu'une seule décompensation).

Numéro d'identification	Ig A mg /100 ml	T mg /100 ml	Ig A /T
1 - 3	370	100	3,70
1 - 12	472	115	4,10
1 - 30	740	155	4,77
1 - 73	428	100	4,28
1 - 94	720	225	3,20
1 - 100	445	125	3,56
1 - 107	1650	160	10,31
1 - 143	875	240	3,65
1 - 144	550	235	2,34
1 - 164	1340	190	7,05
1 - 178	338	115	2,94
1 - 188	710	135	5,26
1 - 192	570	165	3,45
1 - 199	454	115	3,95

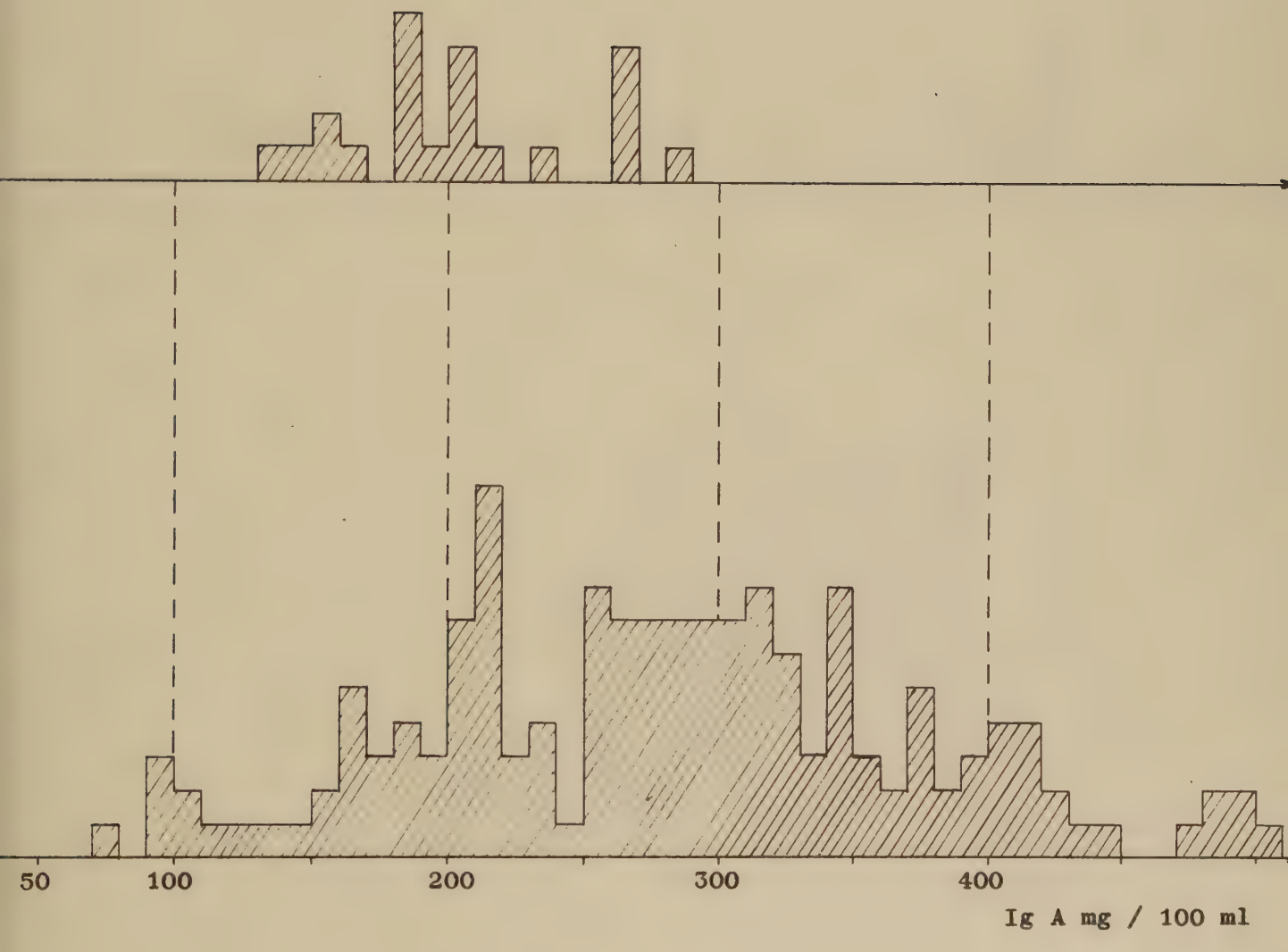
Tableau V : Valeurs des taux d'Ig A , de transferrine et du rapport Ig A / Transferrine chez les sujets du Groupe IV (cirrhotiques ayant subi 2 ou plus de 2 décompensations) .

Numéro d'identification	Ig A mg /100 ml	T mg/100 ml	Ig A/T
1 - 2	820	130	6,31
1 - 23	540	120	4,50
1 - 109	1060	135	7,85
1 - 139	718	150	4,79
2 - 19	970	240	4,04
2 - 27	780	85	9,18
2 - 30	1560	180	8,67

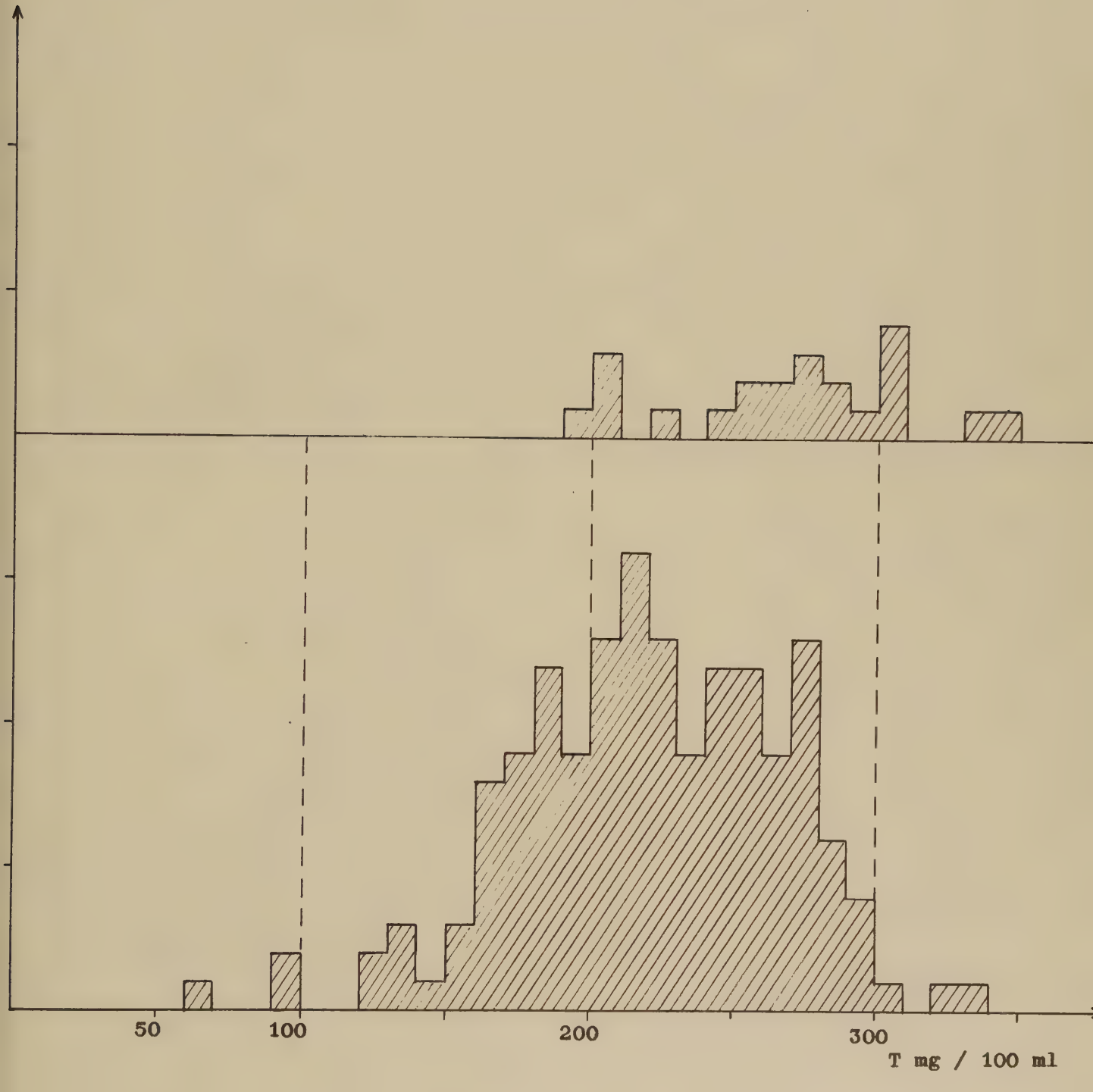
Parmi ces groupes, le groupe I composé d'éthyliques sans cirrhose patente est celui dont l'effectif est le plus grand et dont l'étude mérite d'être détaillée . C'est lui, en effet, que nous nous proposons de démembrer en essayant d'isoler les éthyliques présentant une cirrhose latente . Nous avons donc choisi de le présenter aussi sous forme d'histogrammes, un pour chacun des 3 paramètres . Ces histogrammes sont réunis dans le tableau VI .

Tableau VI : Histogrammes précisant la distribution dans le groupe témoin (en haut) et le groupe I (en bas) :

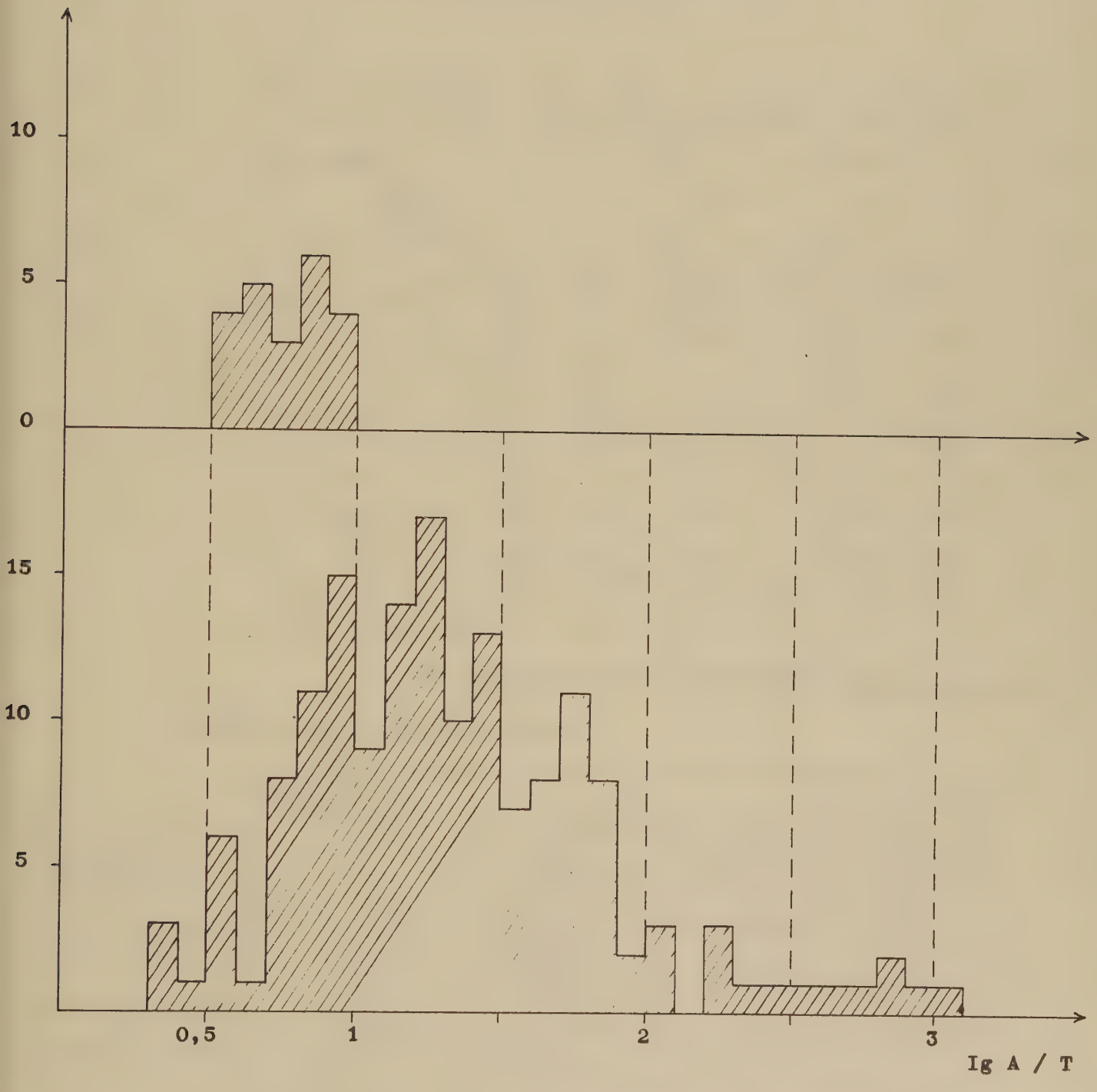
1) du taux d'Ig A



2) du Taux de transferrine



3) du rapport Ig A / Transferrine



II - RESULTATS DES ETUDES STATISTIQUES

A) - Valeurs des moyennes M et écarts - type σ des différents groupes pour chacun des 3 paramètres

Le groupe témoin est désigné par 0 .

Paramètres / Groupes	M ± σ effectifs	Ig A mg/100ml M ± σ	T mg/100ml M ± σ	Ig A /T M ± σ
0	22	205 ± 43	271 ± 41	0,76 ± 0,15
I	160	295 ± 109	224 ± 46	1,38 ± 0,64
II	22	531 ± 168	175 ± 45	3,11 ± 0,98
III	14	690 ± 379	155 ± 49	4,46 ± 2,02
IV	7	921 ± 328	148 ± 49	6,47 ± 2,11
II + III + IV	43	646 ± 307	164 ± 47	4,10 ± 1,97
III+IV	21	767 + 372	153 ± 48	5,13 ± 2,22

B) - Signification p des différences entre les moyennes de différents groupes

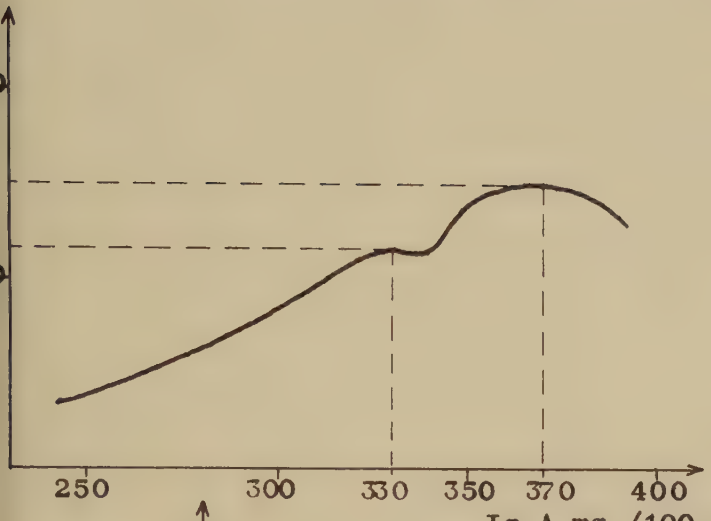
H.S.=différence hautement significative.

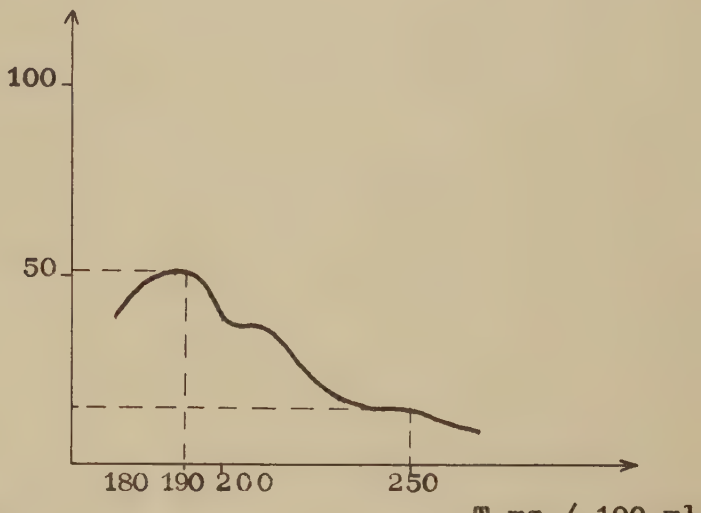
S. = différence significative .

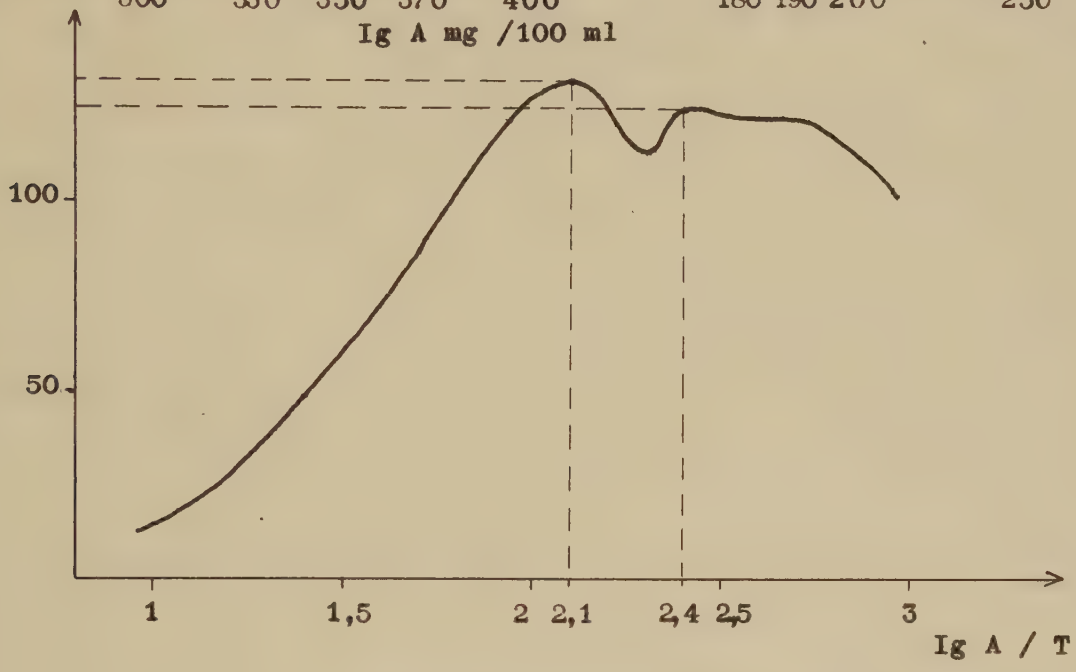
N.S.=différence non significative.

groupes comparés	Ig A	T	Ig A / T
0 ⟷ I	$p < 0,001$ (H.S.)	$p < 0,001$ (H.S.)	$p < 0,001$ (H.S.)
0 ⟷ II	$p < 0,001$ (H.S.)	$p < 0,001$ (H.S.)	$p < 0,001$ (H.S.)
0 ⟷ III	$p < 0,001$ (H.S.)	$p < 0,001$ (H.S.)	$p < 0,001$ (H.S.)
0 ⟷ IV	$p < 0,001$ (H.S.)	$p < 0,001$ (H.S.)	$p < 0,001$ (H.S.)
I ⟷ II	$p < 0,001$ (H.S.)	$p < 0,001$ (H.S.)	$p < 0,001$ (H.S.)
II ⟷ III	$0,05 < p < 0,1$ (N.S.)	$0,2 < p < 0,3$ (N.S.)	$0,001 < p < 0,01$ (S.)
III ⟷ IV	$0,1 < p < 0,2$ (N.S.)	$0,5 < p < 0,9$ (N.S.)	$0,02 < p < 0,05$ (S.)
II ⟷ III+IV	$0,001 < p < 0,01$ (S.)	$0,1 < p < 0,2$ (N.S.)	$p < 0,001$ (H.S.)

C) - Courbes des χ^2 des différentes répartitions de fréquente entre les groupes des éthyliques et des cirrhotiques, en fonction de chacun des 3 paramètres .







Chacune de ces courbes est diphasique : 2 valeurs pour chaque paramètre correspondant à des maximums du pouvoir discriminant de ce paramètre . Néanmoins une seule de ces valeurs est à retenir, celle qui est comprise entre les moyennes des 2 groupes et qui sélectionne le plus grand nombre de sujets cirrhotiques . C'est ainsi que la séparation entre éthyliques et cirrhotiques à les plus faibles chances d'être due aux fluctuations de l'échantillonage pour :

- un taux d'Ig A $\geqslant$ 330 mg /100 ml.
- un taux de transferrine $\leqslant$ 190 mg /100 ml.
- un rapport Ig A /transferrine $\geqslant$ 2,10

- C H A P I T R E V -

C O M M E N T A I R E S

Nous discuterons nos résultats en fonction des 3 principales catégories de sujets : témoins, éthyliques sans signe patent de cirrhose, éthyliques cirrhotiques .

I - LES TEMOINS.

A - Valeurs normales des 3 paramètres.

Les valeurs moyennes et écarts - type des 3 paramètres pour nos 22 témoins, ont été trouvés à :

Ig A = 205 $\pm$ 43 mg / 100 ml

T = 271 $\pm$ 41 mg / 100 ml

IgA/T= 0,76 $\pm$ 0,15

La comparaison de nos chiffres avec quelques uns de ceux trouvés par d'autres auteurs ayant utilisé la même technique de dosage et des plaques de même provenance, peut-être faite par la lecture du tableau suivant qui indique, en dessous des différents résultats, leur écart en pourcentage par rapport aux notres :

Auteurs	.....	De Prado Isla Coll.(27,28)	Aron & Coll. (8)	Paris et Coll. (62)
effectif du groupe témoin	.... 22	... ?	... 115	..... 15 .....
IgA mg/100 ml	205 $\pm$ 43 0%	220 + 7 %	252 $\pm$ 45 + 23 %	225 $\pm$ 19 + 10 %
Tmg /100 ml	271 $\pm$ 41 0%	270 0%	240 $\pm$ 39 - 11 %	193 $\pm$ 12 - 29 %
IgA / T	0,76 $\pm$ 0,15 0%	0,80 + 5 %	1,07 $\pm$ 0,41 + 41 %	1,19 $\pm$ 0,09 + 56 %

On remarque ainsi que les résultats de chacun des Auteurs diffèrent sensiblement les uns des autres . Ainsi les notres sont-ils plus élevés que ceux de tous les Auteurs auxquels ils ont été comparés en ce qui concerne le taux de transferrine et plus bas pour le taux des Ig A et la valeur du rapport Ig A /Transferrine .

Ces écarts sont dus à 2 ordres de facteurs d'importance inégale . Les uns interessent la technique de dosage portant à la fois sur les instruments utilisés et le protocole opératoire, les autres, d'importance beaucoup plus grande, tiennent à l'échantillonnage en raison de la grande variabilité des paramètres étudiés.

B - Variations physiologiques .

Les variations physiologiques des taux d'Ig A et de transferrine peuvent être interessantes à considérer pour l'interprétation des résultats .

En ce qui concerne les Ig A, tous les Auteurs reconnaissent unanimement que leur taux reste stable pendant une grande partie de l'âge adulte pour subir une élévation à la fin de la vie (21, 36). Ce fait a reçu différentes interprétations dont l'accroissement de la morbidité lors de la vieillesse parait être la plus évidente, mais parmi lesquelles le rôle de l'alcoolisme apparait non négligeable pour Lamy et Aron (47) . Des variations avec le sexe ont également été rapportées mais les données de la littérature apparaissent contradictoires . C'est ainsi que Chew (23) constate un taux d'Ig A plus élevé chez les femmes alors que Grundbacher (36) observe l'inverse de même que Lamy (47) mais seulement pour les tranches âgées de la population . Des variations avec l'origine éthnique ont encore été signalées (21, 23, 83) . Il semble toutefois que ces différentes variations physiologiques puissent être négligées.

La transferrine, elle, ne serait pas influencée par l'âge . Par contre elle subirait une élévation indiscutable mais modérée (42) en fin de grossesse et pendant l'administration de thérapeutiques oestrogénique ou oestrogèno-progestative (41) .

II - LES ETHYLIQUES SANS SIGNE PATENT DE CIRRHOSE.

A - Valeur de dépistage des 3 paramètres chez l'éthylique .

L'étude des résultats obtenus pour ce groupe I permet de constater que :

- Le taux moyen d'Ig A (295 $\pm$ 109 mg /100 ml) est, de façon hautement significative, plus élevé que celui des témoins, en restant inférieur à celui des cirrhotiques (646 $\pm$ 307 mg / 100 ml).

- Le taux moyen de Transferrine (224 $\pm$ 46 mg /100 ml) est, de façon hautement significative, abaissé par rapport à celui des témoins en restant supérieur à celui des cirrhotiques (164 $\pm$ 47 mg /100 ml).

- Le rapport moyen Ig A /T (1,38 $\pm$ 0,64) est de par ce fait, de façon hautement significative, plus élevé que celui des témoins, en restant inférieur à celui des cirrhotiques (4,10 $\pm$ 1,97) .

L'élévation du taux d'Ig A, l'abaissement du taux de transferrine et par suite l'élévation du rapport Ig A /Transferrine, traits caractéristiques de la cirrhose éthylique, surviennent donc bien avant que l'examen clinique et l'exploration fonctionnelle hépatique classique n'en permettent le diagnostic . Certes le caractère tardif du diagnostic de cette affection grâce aux données cliniques et biologiques habituelles, a été reconnu depuis longtemps, depuis la pratique de laparoscopies avec ponction-biopsie de foie, mais l'emploi de nouveaux tests biologiques ou l'affinement de ceux existant, n'avait permis de réduire le temps entre l'apparition de la fibrose et son diagnostic, que de façon sensible mais encore insuffisante . Ce pas est franchi grâce au dosage de ces 2 protéines sériques . Il n'en reste pas moins que l'extrême variabilité des

taux normaux de ces protéines, jointe aux nombreuses interférences possibles, que nous reverrons, ne peuvent lui accorder qu'un rôle de dépistage, de triage de la population éthylique .

De ce fait , l'examen anatomo - histologique du foie conserve toute sa valeur, lui seul permettant d'obtenir un diagnostic de certitude .

L'examen des histogrammes des éthyliques en fonction de chacun des 3 paramètres, permet de constater que ce groupe est formé d'au moins 2 populations :

1) Une population d'éthyliques possèdant des taux d'Ig A et de transferrine normaux ou se rapprochant de la normale .

2) Et une population d'éthyliques possèdant des taux d'Ig A et de transferrine élevés dans le même ordre de grandeur que ceux des sujets cirrhotiques avérés . Il est hautement probable que cette population corresponde à des cirrhotiques latents .

Il est très probable également que les éthyliques passent progressivement d'une population à l'autre et que l'étude de ces 2 protéines permette de suivre la progression de l'hépatite alcoolique jusqu'à la fibrose puis la sclérose . Ainsi pourrait-on éventuellement isoler, parmi le groupe d'éthyliques, une 3ème population de sujets dits pré - cirrhotiques . Malheureusement la définition de l'état pré - cirrhotique ne peut se donner qu'en termes de probabilités et il n'est pas question pour nous de tenter l'individualisation d'un tel groupe par la méthode statistique .

B - " Valeurs frontières " des 3 paramètres .

C'est ainsi que nous avons seulement chercher à déterminer, pour chacun des 3 paramètres, les " valeurs frontières " permettant de séparer avec la plus haute probabilité les éthyliques sans cirrhose et les cirrhotiques . Des tests χ^2 pratiqués pour chaque paramètre puis l'étude de sa variation en fonction du paramètre étudié nous ont conduit à proposer comme " valeurs frontières " :

330 mg / 100 ml pour le taux d'Ig A .

190 mg / 100 ml pour le taux de transferrine .

2,1 pour le rapport Ig A / Transferrine .

Les pourcentages de sujets cirrhotiques de nos 3 principaux groupes, dépistés par ces valeurs sont indiqués dans le tableau suivant :

	Ig A $\geqslant$ 330 mg/100ml	T $\leqslant$ 190mg/ 100ml	Ig A/T $\geqslant$ 2,1	Ig A $\geqslant$ 330mg/100ml & T $\leqslant$ 250mg/100ml
Témoins	0	0	0	0
Ethyliques (Groupe I)	32,5	19,4	8,1	6,9
Cirrhotiques Groupe II+III+IV)	97,7	76,7	95,3	93

Nous constatons donc que :

- Aucun de nos témoins n'est isolé par ces 3 Valeurs .
- Le taux frontière d'Ig A permet le dépistage le plus large (32,5%) alors que la valeur frontière du rapport Ig A /Transferrine dépiste le plus faible pourcentage (8,1%) de cirrhotiques parmi nos éthyliques.

- Alors que la quasi - totalité des cirrhotiques ont un taux d'Ig A supérieur ou égal à 330 mg / 100 ml ou un rapport Ig A /Transferrine supérieur ou égal à 2,1, seulement 77% d'entre eux ont une transferrinémie inférieure à 190 mg /100 ml.

Aron et Coll . (8) considèrent qu'un taux d'Ig A supérieur à 430 mg / 100 ml et un taux de transferrine inférieur à 160 mg / 100 ml . témoignent d'un processus cirrhotique : un rapport Ig A / Transferrine supérieur à 1,9 devient alors hautement significatif et leur permet de trier 32,3% de sujets parmi un échantillon d'alcooliques chroniques subissant une cure de désintoxication . Le dosage séparé de l'une ou de l'autre protéine ne leur aurait permis qu'un triage nettement moins important .

Les " valeurs frontières " des 3 paramètres calculés sur nos échantillons, diffèrent donc très sensiblement . De plus le pouvoir sélectif du rapport Ig A / Transferrine est trouvé par nous, inférieur à celui du taux d'Ig A . Il ne nous appartient pas de tirer des conclusions et nous nous contenterons de reposer le problème de savoir si la détermination du rapport Ig A /Transferrine est plus utile que le dosage isolé des Ig A sériques , pour le dépistage précoce de la cirrhose éthylique .

Par ailleurs il nous a semblé que la diminution du taux de transferrine était un phénomène moins précoce que l'élévation du taux des Ig A au cours de l'évolution de l'hépatite alcoolique vers la cirrhose . Cette constatation avait déjà été faite par des Auteurs Lyonnais (14) qui, en dosant chez des éthyliques chroniques

le taux d'Ig A par électrophorèse en gel de polyacrylamide et le taux de transferrine par cette même technique mais aussi par la mesure de l'I.B.C., enregistrèrent au stade de fibrose simple une élévation du taux d'Ig A chez près de la moitié de l'effectif, alors qu'aucun ne présentait d'augmentation de transferrinémie .

C - Variations pathologiques .

Pour l'interprétation des résultats du dosage de ces 2 protéines il est indispensable de tenir compte des variations pathologiques de chacune d'elle . Seules les causes d'augmentation des Ig A et de diminutinn de la transferrine, hors de la cirrhose éthylique, sont importantes à connaître .

1) Causes d'augmentation des Ig A en dehors de la cirrhose éthylique .

a) Les gammapathies monoclonales à Ig A .

Celles-ci sont représentées par les gammapathies malignes, c'est-à-dire par les myélomes à Ig A, et par les gammapathies dites "bénignes" associées surtout aux infections chroniques , aux néoplasies viscèrales ou hématologiques et aux collagènoses . Il est bon de rappeler qu'on rencontre également ces dernières chez des sujets bien portant et chez des cirrhotiques en particulier éthyliques (81) . La rareté de ces affections ne justifie pas leur discussion devant toute élévation importante du taux des Ig A, en l'absence d'un contexte clinique et biologique particulier .

b) Les hyperglobulinémies A polyclonales .

Elles sont rencontrées principalement au cours de

certaines hépatopathies autres que la cirrhose éthylique et de certaines maladies broncho-pulmonaires .

+ Les hépatopathies .

- les cirrhoses.

. La cirrhose éthylique est la seule forme étiologique où les Auteurs reconnaissent unanimement l'augmentation des 3 types principaux d'Ig, les Ig A augmentant de façon plus précoce et plus significative que les 2 autres (1, 22, 35, 48, 50, 52) . Pour les autres formes, les résultats relevés dans la littérature présentent de nombreuses divergences .

. C'est ainsi que dans les cirrhoses post - nécrotiques, le taux des Ig A est trouvé encore plus élevé que dans la cirrhose éthylique par Bonomo et Gillardi (18), tandis qu'il est trouvé augmenté dans les mêmes proportions par Pirotte (63) . Nous disposions parmi nos malades de 4 cirrhoses post - nécrotiques dont 3 étaient décompensées. La moyenne de leurs taux d'Ig A étaient de 425 mg /100 ml donc inférieure à celle de nos cirrhotiques éthyliques . Enfin Lamy et Aron (47) observèrent 3 cas avec taux d'Ig A normal .

. De même au cours de la cirrhose biliaire primitive le taux d'Ig A se révèle normal pour certains Auteurs (29, 82) modérément augmenté pour d'autres (31, 52, 53).

- Les hépatites

Là encore les résultats enregistrés dans la littérature diffèrent .

. Dans les hépatites aigues virales , le taux d'Ig A reste sensiblement normal dans les séries de Fahey (29) et Buscarini (22), s'élève dans 1 cas sur 2 dans celle de Logrippo (50), s'élève de façon constante mais modérée dans celle de Squadrito (78).

. Des taux élevés d'Ig A sont habituellement trouvés au cours des hépatites chroniques (31, 75), sans différenciation possible entre hépatite chronique persistante et hépatite chronique active selon Pirotte (63) .

- Les ictères obstructifs.

A la suite des travaux de Logrippo (50) on admet une élévation du taux des Ig A après un certain délai d'obstruction de la voie biliaire principale qui correspondrait au temps d'apparition de l'inflammation ou des lésions hépatiques et qui serait de 2 semaines en cas d'obstruction par lithiase et de 4 semaines en cas d'obstruction par tumeur (Dalmi : 24) .

- Les cancers du foie :

. Si Mac Kelvey et Fahey (52) ne décèlent aucune variation du taux d'Ig A parmi leur 6 cas d'hépatome, d'autres Auteurs (10,23,62) trouvent , au contraire, une élévation . Celle-ci pourrait être le seul fait des hépatomes développés sur des foies cirrhotiques, comme le suggère Lamy et Aron (47).

. Le taux d'Ig A est également augmenté dans la

majorité des cas de cancers secondaires du foie (22, 62). Chez 8 de nos malades présentant des métastases hépatiques vérifiées par laparoscopie, 4 avaient des taux d'Ig A normaux ou subnormaux, 2 des taux modérément élevés et 2 des taux fortement augmentés .

De cette brève revue des variations des Ig A au cours des principales hépatopathies, il se dégage q'une élévation des taux des Ig A est très souvent rencontrée mais qu'elle ne se révèle constante qu'au cours de la cirrhose éthylique .

+ Les maladies broncho - pulmonaires

Certaines d'entre elles peuvent s'accompagner d'une élévation du taux des Ig A .

- La Bronchite chronique .

L'élévation du taux des Ig A sériques a été très rarement démentie au cours de cette affection (Lewis : 49; Turgeon : 80)

- L'emphysème obstructif .

Biegel et Coll. (15) rencontrent une augmentation du taux des Ig A chez leurs malades atteints d'emphysème obstructif mais ils s'avouent incapables d'affirmer l'absence de causes interférentes .

- Les pneumopathies infectieuses .

Au cours de leur évolution, il existerait pour certains auteurs (80) une élévation modérée mais non confirmée par d'autres (Muller : 57).

- La tuberculose pulmonaire :

A son sujet les études offrent moins de discordances . Les tuberculeux présenteraient une élévation des Ig A sériques dont cependant l'importance est diversement appréciée (Faulkner : 30 , Muller : 57).

- Les cancers broncho - Pulmonaires .

Rowinska (72) et Turgeon (80) s'accordent pour reconnaitre leur association à une forte augmentation du taux des Ig A. Auparavant celle-ci n'avait pas été signalée par Muller (57) .

- La sarcoïdose .

Au cours de cette affection l'élévation du taux d'Ig A semble constante .

- Enfin, pour être complet, il faut signaler que Nadel et Coll. cités dans Lamy (47) décrivirent 3 cas d'une maladie des artères pulmonaires avec dyspnée d'origine inconnue qui est extrèmement rare et s'accompagne d'une forte augmentation du taux des Ig A .

De ce paragraphe il ressort que ces affections respiratoires avec Ig A élevées, constituant une pathologie fréquente chez l'éthylique chronique, sont importante à rechercher pour l'interprétation du taux d'Ig A en vue du dépistage de la cirrhose .

+ Des études des Ig furent effectuées au cours de nombreuses affections et une hyper gamma-globulinémie A se révèla également associée à :

- Certaines maladies infectieuses (Mac Kelvey et Fahey: 52)

. Rhumatisme articulaire aigu.

. Glomérulo-néphrites aigues.

. Trypanosomiase.

. Lèpre .

. Certaines Mycoses (coccidiömycose, histoplasmose, blastomycose) .

- Certaines maladies auto - immunes.

o Arthrite rhumatoïde .

o Lupus érythémateux disséminé .

- La trisomie 21 .
- et de façon surprenante à la schizophrénie (Strahilevitz cité dans Lamy : 47) mais cette légère augmentation des Ig A fut également retrouvée chez l'ensemble des malades psychiatriques par Solomon cité dans Lamy (47).

2) Causes de diminution de la transferrine en dehors de la cirrhose éthylique .

Leur nombre et leur disparité justifient un classement selon leur mécanisme :

a) Hypotransferrinémies par anomalies du métabolisme du fer .

+ Au cours des hémochromatoses primitives l'augmentation du coefficient de saturation de la sidérophiline n'est pas seulement due à une élévation de la sidérémie mais également dans une plus faible mesure à une diminution de la transferrinémie . De plus Blanc et Vanotti (16) pensent qu'elle serait plus importante que celle des cirrhoses, en contradiction absolue sur ce point avec Sambin et Coll. (73).

+ Les infections représentent une autre cause dont l'explication demeure incertaine . Nous les avons cependant classées

dans cette rubrique car O'Shéa et coll. (60) pensent que l'Hypotransférrinémie n'aurait rien à voir avec un défaut de synthèse hépatique mais s'expliquerait par une redistribution du fer dans l'organisme avec séquestration de la protéine vectrice dans les cellules du S.R.E. et accentuation de sa dégradation .

+ Soltys et Brody (77) ont signalé une baisse de la transferrinémie au cours de la thalassémie et de la drépanocytose.

b) Hypotransférrinémies par défaut de synthèse hépatique .

A côté de la cirrhose alcoolique, rentre dans ce cadre, l'hépatite virale aigue . Au cours de cette affection se produit une baisse de la transferrinémie, faible dans les formes bénignes ou importantes dans les formes graves. L'évolution favorable est contemporaine de la normalisation et Arcuri (4) a souligné la valeur du rapport transférrinémie / sidérémie comme critère de guérison de l'hépatite virale .

c) Hypotransférrinémie par majoration de la fuite urinaire .

C'est celle rencontrée au cours des syndromes néphrotiques où , d'ailleurs, à l'augmentation de l'élimination urinaire de la sidérophiline, s'associe une diminution de la synthèse rénale (Rikfind : 69 , Sambin : 73) .

d) Hypotransferrinémie par déficit global de la synthèse protéique .

Cette condition est réalisée lors des processus néoplasiques (73). Cependant la diminution du taux de transférrine y demeurerait faible, nettement plus que lors des cirrhoses .

e) Hypotransférrinémie et atransférrinémie congénitale rares .

D - Reversibilité des taux d'Ig A chez l'éthylique sevré .

Notre travail ne s'est pas étendu sur un temps suffisant pour que nous puissions surveiller, chez certains individus du groupe I, l'évolution dans le temps du rapport Ig A / T en fonction de la poursuite ou non de l'intoxication éthylique .

Une telle expérience avait déja été réalisée par l'école tourangel le (32 , 46) . Celle-ci a fait renouveler chez les anciens pensionnaires d'un centre de désintoxication, un dosage d'Ig A et de transférrine , 12 mois après le Ier ayant eu lieu pendant le séjour . Le prélèvement en vue de ces nouveaux dosages fut effectué par le médecin traitant à l'occasion d'une consultation qui lui permit de réunir les éléments en faveur de la réussite ou de l'échec de la cure . Arnn et Coll. purent ainsi réunir un groupe de 85 éthyliques devenus abstinents après la cure et un groupe de 45 éthyliques dont l'intoxication avait repris . En soumettant les résultats des 2 séries de dosages à l'analyse statistique, ils constatèrent qu'un sevrage d'une année s'accompagnait, chez ces éthyliques cliniquement non cirrhotiques, d'une diminution significative du taux des Ig A. Cette diminution chez les abstinents fut d'ailleurs trouvée d'autant plus importante que l'élévation initiale avait été plus grande . A l'inverse le taux des Ig A augmentait significativement chez les sujets ayant repris leurs habitudes alcooliques . Par contre il ne fut pas constaté de modification significative de la transferrinémie .

Cette reversibilité du taux d'Ig A avec le sevrage avait d'ailleurs été observé auparavant par ces mêmes Auteurs ,

chez quelques cirrhotiques au stade clinique, ayant cessé de boire .

Cette reversibilité peut recevoir une explication physiopathologique . En effet il apparait qu'un sevrage prolongé (d'au moins une année) chez l'éthylique chronique, aboutit à l'extinction des phénomènes inflammatoires mésenchymateux et à une stabilisation possible des lésions hépatiques .

A la lumière de ce travail remarquable de l'école tourangelle, il semble que la détermination du rapport Ig A /T chez l'éthylique chronique, permet non seulement le dépistage d'une cirrhose à un stade infra - clinique, mais également le contrôle de son évolutivité . Cet intérêt pronostique est aussi valable pour les cirrhotiques avérés, comme nous le montrerons dans le prochain paragraphe .

III - LES ETHYLIQUES CIRRHOTIQUES .

Les 43 éthyliques cliniquement cirrhotiques ont été séparés en 3 Groupes de gravité croissante . La comparaison des moyennes des 3 paramètres étudiés observés dans chacun de ces groupes permet d'apprécier leur valeur pronostique .

Les 22 sujets du Groupe II cirrhotiques n'ayant jamais présenté de décompensation, ont un rapport moyen Ig A / T ($3,11 \pm 0,98$) augmenté de façon hautement significative en comparaison du groupe témoin ($0,76 \pm 0,15$) . Il est d'ailleurs à noter que cette élévation tient davantage à l'augmentation des Ig A (+ 159 %) qu'à la diminution de la transférrine (- 35 %) . Ces sujets comparés aux cirrhotiques ayant présenté une ou plusieurs décompensations (21 sujets des groupes III et IV), montrent un rapport - moyen Ig A / T

inférieur de façon hautement significative avec une moyenne du taux des Ig A significativement inférieure et une moyenne du taux de transferrine non significativement différente .

Les 14 sujets du Groupe III, cirrhotiques n'ayant présenté qu'une seule décompensation, ont un rapport moyen Ig A /T (4,46 $\pm$ 2,02) significativement supérieur à celui du groupe II . Cette élévation est due principalement à l'élévation du taux d'Ig A car le taux moyen de transférrine n'est pas significativement diminué.

Quant aux 7 sujets du groupe IV, cirrhotiques ayant présenté plusieurs décompensations, ils montrent un rapport - moyen (6,47 $\pm$ 2,11) significativement augmenté en comparaison de celui du groupe III . Cependant cette élévation semble être le résultat d'une sensibilisation par le rapport puisqu'il n'existe pas de différence significative pour les moyennes des 2 termes de ce rapport entre les 2 groupes .

Ainsi le rapport Ig A / T s'élève parallèlement au stade évolutif de la cirrhose alcoolique et semble donc constituer un excellent moyen de pronostic . Il nous est apparu également que le rapport semble, dans cet objectif, plus fidèle que le seul taux d'Ig A ou de transferrine . La Transferrinémie, élément pronostique sur lequel Sambin et coll. (73) ont mis l'accent, semblerait d'ailleurs moins significative que le taux d'Ig A .

Dans la littérature on relève les travaux récents d'une équipe lilloise (Paris et Coll. :33, 62) axés sur la recherche d'un intérêt pronostique au rapport Ig A / T au cours de la cirrhose alcoolique . Nos résultats viennent corroborer les leurs qui présentent

davantage de garanties en raison d'un échantillonnage plus développé. Pourtant ils en diffèrent sensiblement car Paris et Coll. n'observèrent pas d'augmentation significative du rapport lors de la reproduction des épisodes de décompensation . Il n'existe cependant pas d'opposition formelle avec nous, puisque ces auteurs avaient distingué les cas de cirrhose évoluant vers une mort rapide par coma hépatique, cas qui, dans notre étude, sont inclus dans le groupe IV .

L'étude de la variation du rapport Ig A / T en fonction du degré d'évolution de la cirrhose alcoolique permet donc d'ajouter à son intérêt diagnostique indiscutable, un intérêt pronostique valable quelque soit le stade de la maladie .

- C H A P I T R E VI -

- C O N C L U S I O N S -

On ne peut manquer d'être impressionné et inquiété par la fréquence et la gravité de la cirrhose du foie d'origine alcoolique : ne représente - t - elle pas la 3ème cause de mortalité en France et n'est - elle pas en progression constante ? On réalise alors l'importance qui doit être accordée à sa prévention . Celle-ci passe, bien sûr , par la lutte contre l'alcoolisme, mais aussi par le dépistage précoce de la cirrhose, puisqu'on lui reconnait actuellement la possibilité de regression lors de ses premiers stades . Malheureusement l'exploration fonctionnelle hépatique usuelle et la clinique , ne sont que des révélateurs tardifs de la maladie, et il importait d'acquérir une méthode de dépistage précoce , qui soit à la fois simple, fiable et reproductible .

Il semble qu'on puisse la détenir, grâce aux études immunologiques appliquées aux cirrhoses, avec le dosage des Ig A sériques . De plus, suivant la proposition d'Aron, leur taux peut être rapporté à celui de la transferrine, pour accroître la sensibilité et la sélectivité du dépistage . Le dosage de ces deux protéines pouvait d'autre part, être réalisé de façon simple et en grande série, par la technique d'immunodiffusion radiale selon Mancini .

Notre travail expose les résultats de la détermination du rapport Ig A /T , obtenue par cette même technique d'immunodiffusion radiale, chez 203 malades hospitalisés à CHALON Sur Saône. 160 étaient des éthyliques cliniquement non cirrhotiques, chez qui il s'agissait de chercher à dépister une cirrhose latente .

Les 43 autres, tous cliniquement cirrhotiques mais à des stades variables de la maladie, ont été adjoints dans le but de déterminer les " chiffres frontières " du rapport et d'en apprécier la valeur pronostique . Enfin 22 témoins nous ont permis de fixer les valeurs normales du taux d'Ig A à 205 ± 43 mg/100 ml, du taux de transferrine à 271 ± 41 mg / 100 ml et par conséquent du rapport Ig A / T à $0,76 \pm 0,15$.

Le traitement statistique de ces résultats nous a indiqué qu'il existe une haute probabilité de cirrhose du foie pour un éthylique chronique possédant un taux d'Ig A $\geqslant$ 330 mg/100 ml ou une transferrinémie $\leqslant$ 190 mg / 100 ml ou un rapport Ig A/T $\geqslant$ 2,10. Ainsi, dans notre échantillon le seul dosage des Ig A permettait de trier 32,5% de sujets suspects de cirrhose contre seulement 8,1 % avec la détermination du rapport Ig A / T . L'écart entre ces 2 pourcentages , de par son amplitude et de par son sens inverse à celui trouvé par d'autres auteurs, méritait une interrogation : le rendement du triage est-il meilleur avec le seul taux d'Ig A ou bien avec le rapport Ig A / T ? La réponse est d'importance car elle peut-être la source d'une simplification en cas de supériorité du taux d'Ig A . Malheureusement nous n'avons pu l'apporter, faute d'examen anatomo - pathologique du foie des sujets individualisés . En tous cas nous avons pu mesurer l'importance de l'interprétation des 2 termes du rapport , en raison des nombreuses interférences avec les variations de la cirrhose éthylique .

L'étude de nos 3 groupes de cirrhotiques, enfin, nous a permis de vérifier l'intérêt de la valeur pronostique du rapport Ig A / T .

Il semble donc bien que le rapport Ig A / T mérite d'être inclu aussi bien dans le bilan d'un éthylique dans le but de dépister précocement une cirrhose, dépistage exigeant obligatoirement une confirmation anatomique, que dans le bilan d'un cirrhotique afin de porter un pronostic .

Le Président de la Thèse :

Cl. KLEPPING

Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 5 Novembre 1975

J.B. BOUHEY

- B I B L I O G R A P H I E -

1 - AGOSTONI A., VERGANI C., STABILINI R. ET MARASINI B.
Determination of seven serum proteins in alcoholic cirrhosis
Clin. Chim. Acta 1969, 26, 351 - 355.

2 - ALBOT G. ET al.
L'évolution cirrhogène des hépatites alcooliques subaigues (étiologie, surveillance biologique, laparoscopique et histologique).
Rev. Int. Hépat. 1968, 18, 275 - 303

3 - ALBOT G ET al.
Signes biologiques et formes histobiologiques des hépatites alcooliques subaigues .
Rev. Int. Hépat. 1968, 18, 197 - 240

4 - ARCURI F , GIOVANELLI A.
Valutazione del rapporto transferrinemia /sideremia quale criterio di guarigione della virus epatite.
Arch. E. Marigliano Patol. Clin. 1972, 28, 153-157

5 - ARON E., VARGUES R., WEILL J.D. et LAMY J.N.
L'électrophorèse en gel de polyacrylamide . Son intérêt en hépatologie et particulièrement dans les cirrhoses .
Arch. Fr. Mal. App. Dig. 1969, 58, 41 - 50.

6 - ARON E., VARGUES R., WEILL J.D. ET LAMY J.N.
L'électrophorèse des protéines sériques sur gel de polyacrylamide .
Presse Méd. 1970 , 78, 331 - 332 .

7 - ARON E., LAMY J.N., LAMY J. et WEILL J.D.
Le dosage immunologique des Ig A et de la transferrine sériques pour le dépistage, le diagnostic et le pronostic de la cirrhose alcoolique .
Arch. Fr. Mal. App. Dig. (C.R. à la société nationale Française de gastro - entérologie) 1971, 60, 265

8 - ARON E., LAMY J.N., LAMY J. et WEILL J.D.
Le dépistage de la cirrhose alcoolique du foie par le dosage immunologique des Ig A et de la Transferrine .
Presse Méd. 1971, 79, 357 - 358 .

9 - ARON E., LAMY J.N. et WEILL J.D.
Le diagnostic précoce de la cirrhose alcoolique du foie
Ann. Gastroenterol. Hépatol. 1973, 9, 1- 17.

10 - ARON E., LAMY J.N. et WEILL J.D.
Le protéinogramme du cancer primitif du foie . Son intérêt diagnostique .
Sciences médicales 1973, 4, 25 - 29 .

11 - BEL A., BRETTE R., GIRARD M., TÊTE R. et PALIARD P.
Les moyens actuels d'exploration biologique du foie et leurs applications pratiques.
Lyon Méd. 1973, 229, 247 - 262

12 - BELANGER M., ST.HILAIRE D., LESSARD A.
Recherches sur 2 nouveaux tests de dépistage précoce de la cirrhose alcoolique .
Union Méd. Can. 1974, 103, 1557 - 1564.

13 - BERT J.M. et al.
Profil immunologique du cirrhotique éthylique.
Rev. Fr. Gastroentérol. 1972, 79, 5 - 20 .

14 - BERTHET P. , BEL A., GIRARD M.
Le diagnostic précoce des lésions fibreuses hépatiques chez l'éthylique chronique .
J. méd. Lyon 1974 , 55, 821 - 836.

15 - BIEGEL A.A., KRUMHOLZ R.A.
An immunoglobulin abnormality in pulmonary emphysema.
Amer. Rev. Respir. Dis. 1968, 97, 217 - 222 .

16 - BLANC B., VANOTTI A.
Transferrin behaviour in haemochromatosis
Nature 1966, 212, 480 - 481 .

17 - BOIVIN P.

Quelques aspects de la biologie du foie alcoolique en dehors de la cirrhose .

Rev. Int. Hépat. 1968, 18, 243 - 264

18 - BONOMO L. et GILLARDI U.

Broad - band hypergammaglobulinemia and chronic liver disease . II - Immunoglobulin levels in liver cirrhosis.

Acta Hépatosplen. 1967, 14, 145 - 156 .

19 - BREZIN C., LAZAR P. et OUDIN J.

Les concentrations des antigènes du sérum humain dans des états physiologiques ou pathologiques différents . II - Etude de 23 antigènes comparativement chez 20 jeunes sujets présumés normaux et chez 40 sujets atteints de cirrhoses hépatiques .

Ann. Inst. Pasteur 1971 , 121, 603 - 623

20 - BRUTMANN G.

L'apport de l'immunologie dans les maladies du foie.

Méd. Interne 1972 , 7, 563 - 573 .

21 - BUCKLEY C.E. et DORSEY F.C.

The effect of aging on human serum immunoglobulin concentration .

J. Immunol. 1970, 105, 964 - 972 .

22 - BUSCARINI L. REGOLISTI M. BASSI F. et MOLINARI L.

Immunoglobulines sériques et affections hépatiques.

Presse Med. 1971 , 79, 454

23 - CHEW B.K., Yu M. et WEE R.

Immunoglobulin (Ig G, Ig A and Ig M) levels in primary carcinoma of the liver and cirrhosis of the liver in Singapore .

Méd. J. Aust. 1970, 2, 18 - 21 .

24 - DALMI L. et al .

Immunoglobulin Untersuchungen bei verschlussikterus.

Zentralbl. Chir. 1973 , 98, 632 - 635 .

25 - DEBRAY C., PAOLAGGI J.S. et LODS J.C.
Les anticorps anti - foie .
REv. Int. Hépat. 1963, 13, 151 - 179 .

26 - DELESPESSE G. et STERNON J.
Conceptions actuelles de l'immunopathologie du foie.
Acta gastroenterol. Belg. 1971, 34, 426 - 439.

27 - DE PRADO ISLA L.H. ET ARTIGAS L.
Variacones de la immunoglobulina Ig A y transferrina en la hépatopatia alcoholica.
Prensa Méd. Argent. 1972, 59, 835 - 840

28 - DE PRADO ISLA L.H. et ARTIGAS L.
Compartamiento de las immunoglobulinas Ig A, Ig G, Ig M y transferrina en la enfermedad hépatica alcoholica.
REV. Clin. Esp. 1973, 130, 51 - 56

29 - FAHEY J.L.
Antibodies and immunoglobulines . II - Normal development and changes in disease.
J.A.M.A. 1965, 194, 255 - 258 .

30 - FAULKNER J.B., LEROY CARPENTIER R. ET PATNODE R.A.
Sérum proteins and immunoglobulin levels in tuberculosis
Am. J. Clin. Pathol. 1967, 48, 556 - 560 .

31 - FEIZI T.
Immunoglobulins in chronic liver disease.
Gut 1968 , 9, 193 - 198 .

32 - FREMAUX T.
Le dépistage sérique de la cirrhose chez 375 alcooliques chroniques au centre Louis Sevestre.
Thèse Doct. Méd. Tours 1972 .

33 - FRUCHART J.C. et Al.
Le rapport Ig A/Transferrine dans les cirrhoses du foie . Signification diagnostique et pronostique .
Nouv. Presse Méd. 1974 , 3, 1751 - 1752

34 - GALAMBOS J.T.
Alcohol and liver disease
Am. J. Dig. Dis. 1969, 14, 477 - 490

35 - GLEICHMAN E., DEICHER H.
Quantitative Immunoglobulin Bestimmungen im Serum bei entzündlichen Leberkrankheiten.II- Chronische entzündliche Lebererkrankungen.
Klin. Wochenschr. 1968 , 46 , 793 - 802 .

36 - GRUNDBACHER F.J. et SHREFFLER D.C.
Changes in human in serum immunoglobulins levels with age and sex.
Z. Immunitaets forsch. 1970, 141, 20-26.

37 - GUIBERT J.M.
Contribution à l'étude de l'électrophorèse des immunoglobulines plasmatiques sur gel de polyacrylamide dans l'intoxication alcoolique chronique chez l'homme .
Thèse Doct. Méd. Lyon 1971 .

38 - HECHT Y.
Le syndrome inflammatoire des cirrhoses.
E.M.C. Foie-pancréas 2, 1971, fas.7034 D. 50

39 - HECHT Y., THOMAS M.
Cirrhoses alcooliques
E.M.C. Foie - pancréas 2, 1972, fas.7035 A 10 .

40 - HECHT Y., THOMAS M., CAROLI J.
Critères diagnostiques du foie cirrhotique.
E.M.C. Foie - Pancréas 2, 1970, fas. 7034 B 10.

41 - HORNE C.H., MALLINSON A.C., FERBUSON J. et GOUDIE R.B.
Effects of oestrogen and progestogen on serum levels of alpha $_2$ macroglobulin, transferrin, albumin and Ig G.
J. clin. Path.^{ol} 1971, 24 , 464 - 466

42 - JACOBI J.M., POWELL L.W. et GAFFNEY T.J.
Immunochemical quantitation of human transferrin in pregnancy and during the administration of oral contraceptives.
Br. J. Haematol. 1969, 17, 503 - 509.

43 - KRATOCHVIL F. et al.
serum levels of immunoglobulins Ig G, Ig A and transferrin and importance of the ratio Ig A - transferrin in patients with liver diseases.
Cesk. Gastroenterol. Vyz. 1973, 27, 448 - 453.

44 - LAMY Jean
Contrôle de l'évolution et dépistage de la cirrhose alcoolique par le dosage de certaines protéines sériques (Ig A, transferrine, haptoglobine , alpha $_1$ - antitrypsine et orosomucoïde).
Thèse Doct. Pharm. Tours 1972 .

45 - LAMY J.N. LAMY J. et WEILL J.
Technique de dosage spécifique des protéines plasmatiques par immunodiffusion radiale adaptée au dépistage en grande série .
Ann. Biol. Clin. 1973, 31, 313 - 328.

46 - LAMY J.N., ARON E., LAMY J., MARTIN J.C., WEILL J.
Reversibilité des signes biologiques de cirrhose chez l'alcoolique chronique à la suite du sevrage.
Clin. Chim. Acta 1973, 49, 189 - 193 .

47 - LAMY J.N. LAMY J., WEILL J. et ARON E.
Immunoglobulines A, transferrine et haptoglobine sériques . Leur intérêt pour le dépistage et le contrôle de l'évolution de la cirrhose alcoolique .
Rev. Fr. Gastroenterol. 1973, 94, 17 - 40 .

48 - LEE F.I.
Immunoglobulins in viral hépatitis and active alcoholic liver - disease .
Lancet 1965 , 2, 1043 - 1046 .

49 - LEWIS D.M., LEROY LAPP N. et BURRELL R.
Quantitation of secretory immunoglobulin A in chronic pulmonary disease.
Am . Rev. Resp.ir Dis. 1970, 101, 55 - 61 .

50 - LOGRIPPO G.A., ANSELM K. et HAYASHI H.
Sérum immunoglobulins and five serum proteins in extra hépatic obstructive jaundice and alcoholic cirrhosis .
Am. J. Gastroenterol. 1971, 56, 357 - 363 .

51 - Mac KAY I., WEIDEN S., HASKER J.
Auto - immune hépatitis
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1965, 124, 767 - 781 .

52 - Mac KELVEY E.M. et FAHEY J.L.
Immunoglobulin changes in disease : quantitation on the basis of heavy polypeptide chains, Ig G (gamma G) Ig A (gamma A) and Ig M (gamma M), and of light polypeptide chains, type K (I) and type L (II).
J. Clin. Invest. 1965, 44, 1778 - 1787.

53 - MAC SWEEN R.N.M., Horne C.H.W., MOFFAT A.J. et HUGHES H.M.
Sérum protein levels in primary biliary cirrhosis.
J. Clin. Path.ol 1972, 25 , 789 - 792 .

54 - MANCINI G., CARBONARA A.O. et HEREMANS J.F.
Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion .
Immunochemistry 1965, 2, 235 - 254 .

55 - MARASINI B., AGOSTONI A., STABILINI R. et DIOGUARDI N.
Serum proteins of hépatic and extrahépatic origin in alcoholic cirrhosis.
Clin. Chim. Acta 1972, 40, 501 - 502 .

56 - MICHEL A.M. ET THYSS J.
Dosages des immunoglobulines par la méthode d'immunodiffusion radiale .
Feuillets de biologie 1972 , 13, 1 - 7 .

57 - MULLER H.E. et MULLER - Von VOIGT I.
Das quantitativ - immunologische Serumproteinspektrum bei Lungenkrankheiten.
Dtsch Méd. Wochenschr. 1968, 93, 120 - 126.

58 - NAKACHE J.P. et AL.
Etude immunologique de la maladie cirrhotique.
Analyse statistique de 106 observations.
Rev. Eur. Etud. Clin. Biol. 1970, 15, 71 - 80 .

59 - NYSSEN M. et DORCHE J.
Dosage de la transferrine par immunodiffusion radiale, comparaison avec une méthode chimique de détermination de la T.I.B.C.
Ann. Biol. Clin. 1973 , 31, 263 - 273 .

60 - O'SHEA M.J. KERSHENOBICH D. et TAVILL A.S.
Effects of inflammation on iron and transferrin métabolism
Br . J.Haematol. 1973, 25 , 707 - 714.

61 - PARAF A., RAUTUREAU J., DAMOUR - LEBARD, FABIA ET RENAULT
Profil immunologique du cirrhotique éthylique .
Nouv. Presse Méd. 1972, 1, 1235 .

62 - PARIS J.et AL.
Intérêt pronostique du rapport Ig A /Transferrine dans les cirrhoses du foie .
Bull. Acad. Nation. Méd. 1974, 158, 96 - 100.

63 - PIROTTE J., RUYTERS L. et SALMON J.
Etude des immunoglobulines sériques dans l'hépatite chronique et la cirrhose .
Acta Gastroenterol. Belg. 1970 , 33, 9 - 18 .

64 - POPPER H., PARONETTO F. et SCHAFFNER F.
Immune processes in the pathogenesis of liver diseases.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 1965, 124 , 781 - 800

65 - POPPER H. ET SCHAFFNER F.
The problems of chronicity in liver disease.
Prog. Liver Dis. 1965, 2, 519 - 538.

66 - RAUTUREAU J.
Les syndromes mésenchymateux des cirrhoses du foie.
Rev. Méd. 1973, 17, 1113 - 1118.

67 - REMACLE J.P., MONGES H. et DEPIEDS R.
Exploration immunologique des hépatopathies. chroniques évolutives.
Ann. Biol. Clin. 1972 , 30 , 550 .

68 - REMACLE J.P., CHAMELIAN , MONGES H.
Dosages des immunoglobulines sériques dans diverses affections hépatiques chroniques et dans la cholostase extra - hépatique .
Sem. Hop. 1974, 22, 297 - 303 .

69 - RIKFIND D., KRANTZ H.M., KNIGHT V. et SCHADE A.L.
Urinary excrétion of iron binding protein in the néphrotic syndrome .
n. Engl. J. Méd. 1961, 265, 115 - 118.

70 - RIOU J.P., BERTRAND J.L., BRETTE R.
Etude critique de l'intérêt du dosage des immunoglobulines A et de la transferrine dans les cirrhoses éthyliques.
Lyon Méd. 1974, 232, 627 - 634

71 - ROUSSELET F. ET GIRARD M.L.
Reflet protéique de l'évolution cirrhogène .
Rev. Int. Hépatol. 1968, 18 , 323 - 337 .

72 - ROWINSKA ZAKRENSKA E., LAZAR P. et BURTIN P.
Dosage des immunoglobulines dans le sérum des cancéreux.
Ann. Inst. Pasteur 1970, 119, 621 - 625.

73 - SAMBIN P., BEL A., NYSSEN M., GIRARD M. et DORCHE J.
Sidérophiline et cirrhose . Valeur de l'abaissement de la sidérophiline et d'une élévation simultanée du coefficient de saturation dans les affections hépatiques .
J. Med. Lyon 1970, 97 - 108

74 - SCHWARTZ D.
Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes.
Edition Flammarion . 1972 , Paris

75 - SHERLOCK S.
The immunology of liver disease.
Am. J. Méd. 1970, 49, 693 - 706 .

76 - SMITH M. ET WILLIAMS R.
Immunological aspects of hépatitis and cirrhosis.
Practitioner 1973 , 210, 633 - 644 .

77 - SOLTYS H.D. et BRODY J.I.
Synthésis of transferrin by human périphéral blood lymphocytes.
J. Lab. Clin. Méd. 1970, 75, 250 - 257.

78 - SQUADRITO G., CERUSO D. QUARTARONE M. MONACCIANI U
Livelli immunoglobulinemici (Ig A , Ig G ed Ig Ml ed epatopatie
Boll. Soc. Ital. Biol. sper. 1973, 49, 1260-1264.

79 - TRIGER D.R. et WRIGHT R.
Hyperglobulinaemia in liver disease.
Lancet 1973, 1, 1494 - 1496.

80 - TURGEON P., ROBERT J. et TURGEON F.
Etude des immunoglobulines sériques et sécrétoires trachéo - bronchiques .
Union Méd. Can. 1971, 100, 232 - 239 .

81 - VERIN P., GARDIES A., NAOURI J., PIET R., DE SAINT-STEBAN J. et VIGUIE R.
Les cirrhoses avec immunoglobulines monoclonales
Arch. Fr. Mal. App. Dig. 1973, 62, 641 - 648.

82 - VIDO I., BRUNNER G., SELMAIR H., BECKER
Zur differentialdiagnose unterschiedlicher Formen Der Leberzirrhose anhand immunologischer und morphologischer Befunde.
Dtsch Méd. Wochenschr. 1973, 98, 472 - 475

83 - WALDMAN R.H. , MACH J.P., STELLA M.M. ET ROWE D.S.
Secretory Ig A in human serum
J. Immunol. 1970, 105, 43 - 47

84 - TRI -, M -, S -, L C - partigen. Dosage des protéines
Monographie du centre de documentation Behring, 1973 .

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 1

NOTIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES MOTIVANT LE CHOIX DU RAPPORT Ig A / T COMME TEST DE DEPISTAGE PRECOCE DE LA CIRRHOSE ETHYLIQUE 4

I - L'augmentation du taux des Ig A, témoin du syndrome mésenchymateux de la cirrhose éthylique . . 5

II - L'Hypotransferrinemie, témoin du syndrome d'insuffisance hépato - cellulaire 17

III - L'augmentation du rapport Ig A/T, témoin d'une cirrhose éthylique précoce 19

MATERIEL ET METHODES 21

I - Méthode de mesure 22

II - Choix des sujets 25

III - Etude statistique 27

RESULTATS 30

I - Résultats des dosages d'Ig A, de transferrine et du rapport Ig A / Transferrine chez les sujets des différents groupes 31

II - Résultats des études statistiques 39

COMMENTAIRES 41

I - Les témoins 42

II - Les éthyliques sans signe patent de cirrhose 44

III - Les éthyliques cirrhotiques 56

CONCLUSION 59

BIBLIOGRAPHIE 63

88